

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE **253**

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

Jean GEORGES,

né à Longué, le 19 août 1901.

Ancien externe des hôpitaux de Paris.

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE LA PROGERIA

Président : M. MARFAN, professeur.

[Thèse]
PARIS

IMPRIMERIE J. TÉQUI

3 bis, RUE DE LA SABLIERE

1927

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PROGERIA

I. — PROFESSEURS

MM.		MM.	
Anatomie	NICOLAS.	Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Anatomie médico-chirurgicale ...	CUNÉO.	Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Physiologie	ROGER.	Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Physique médicale	STROHL.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.	Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Bactériologie	LEMIERRE.	Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.	Clinique chirurgicale	DELBET.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.	Clinique ophtalmologique	HARTMANN.
Pathologie médicale	SICARD.	Clinique urologique	LEJARS.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.	Clinique d'accouchements	GOSSET.
Anatomie pathologique	ROUSSY.	Clinique gynécologique	TERRIEN.
Histologie	PRENANT.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEGUEU.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.	Clinique thérapeutique médicale.	COUVELAIRE.
Thérapeutique	CARNOT.	Clinique oto-rhino-laryngologique.	BRINDEAU.
Hygiène	LÉON BERNARD	Clinique thérapeutique chirurgicale.	JEANNIN.
Médecine légale	BALTHAZARD.	Clinique propédeutique	J.-L. FAURE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.	Professeur sans chaire	OMBRÉDANNE.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.	Professeur sans chaire	VAQUEZ.
Clinique médicale	N... BEZANÇON.		SEBILEAU.
	ACHARD.		DUVAL.
	WIDAL.		SERGENT.
			ROUVIÈRE.
			BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	HEITZ-BOYER	Urologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	HOVELACQUE	Anatomie.
BASSET	Pathologie chirurgicale.	HUTINEL	Pathologie médicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	JOYEUX	Parasitologie.
BINET	Physiologie.	LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BROCO	Pathologie chirurgicale.	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.	LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	LHERMITTE	Pathologie mentale.
CHABROL	Pathologie médicale.	LIAN	Pathologie médicale.
CHAMPY	Histologie.	MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.	METZGER	Obstétrique.
CLERC	Pathologie médicale.	MONDOR	Pathologie chirurgicale.
DEBRÉ	Hygiène.	MOURE	Pathologie chirurgicale.
I. DE JONC	Anatomie pathologique.	MULON	Histologie.
DOGNON	Physique.	PHILBERT	Bactériologie.
DONZELOT	Pathologie médicale.	QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
DUVOIR	Médecine légale.	RICHET Fils	Physiologie.
ECALLE	Obstétrique.	SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
FISSINGER	Pathologie médicale.	VALLÉRY-RADOT (Pasteur)	Pathologie chirurgicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.	VELTER	Ophtalmologie.
HARVIER	Pathologie médicale.	VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.		MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.	REITTERER	Histologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	TANON	Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	LOEPER	Clinique médicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LEREBoullet	Clinique médicale infantile.	VILLARET	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M.		MM.	
MAUCLAIRE	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.	FREY	Stomatologie.
agrégué		CHAILLEY-BERT	Education physique.
		LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

Jean GEORGES,

né à Longué, le 19 août 1901.

Ancien externe des hôpitaux de Paris.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PROGERIA

Président : M. MARFAN, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE J. TÉQUI

3 bis, RUE DE LA SABLIERE

—
1927



253

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

*A qui je dois tout, pour leur inépuisable
bonté, pour leur sollicitude affectueuse de
tous les instants, ce témoignage de ma
sincère reconnaissance et de ma profonde
affection.*

A MON FRÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

829

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
M. LE PROFESSEUR MARFAN,

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Première Enfance,
Médecin de l'Hospice des Enfants-Assistés.

*Nous le remercions du grand honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence de
notre thèse.*

A MON MAITRE,
M. LE DOCTEUR APERT,

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.

*Qui fut l'inspirateur de ce modeste travail
et nous prodigua ses précieux conseils.
Qu'il trouve ici, pour sa grande bienveil-
lance, le témoignage de notre vive gra-
titude et de notre très respectueuse recon-
naissance.*

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ANGERS

A MES MAITRES
DES HOPITAUX ET DE LA FACULTÉ DE PARIS

Historique et Introduction

Le terme de Progeria venant du grec (προ, avant ; γεια, vieillesse), fut donné, en 1904, par Hastings Gilford, chirurgien consultant au Readings Dispensary, à une forme morbide tout à fait bien caractérisée.

Il s'agissait de sujets qui, dans leur enfance ou dans leur adolescence, présentaient l'aspect de vieillards. Ils avaient, en effet, la peau ridée, parcheminée et pigmentée ; les vaisseaux sous-cutanés exagérément durs et saillants ; les cheveux manquaient complètement ou étaient réduits à quelques poils décolorés ; les articulations noueuses ne permettaient que des mouvements limités. Mais tous ces signes de décrépitude ne formaient qu'une partie du tableau clinique, ils coexistaient avec un autre groupe tout différent de caractères relevant au contraire d'un arrêt du développement. Les sujets de Gilford étaient, en effet, des nains dont la taille, aux environs de l'âge adulte, ne dépassait guère le mètre ; la puberté n'apparaissait pas ; les organes génitaux gardant le type infantile et la boîte crânienne restait incomplètement fermée. Gilford exprimait cette association bizarre d'évolution accélérée et d'arrêt de développement par les termes « mixed prematured and immatured developpment ». Enfin certains caractères

tenant le milieu entre la vieillesse et l'infantilisme relevaient d'un développement normal. Notamment l'intelligence et quelques organes correspondaient bien à l'âge du sujet.

Le premier cas de Progeria relaté dans la littérature médicale semble avoir été publié en 1886 par Johnatan Hutchinson, dans le *Médical Transactions*, sous le titre suivant : « Absence congénitale des cheveux et des glandes mammaires avec état atrophique de la peau et des formations qui en dérivent, chez un garçon dont la mère était devenue presque entièrement chauve à la suite d'une pelade. »

En 1904, Gilford reprenait l'observation du malade d'Hutchinson qu'il publiait avec un autre cas découvert par lui, dans le journal anglais *The Practitioner*. À ces deux observations qui étaient d'ailleurs presque identiques, il joignait l'histoire d'une troisième malade, âgée de 40 ans qu'il considérait comme un cas de Progeria atténuée. Il avait d'abord donné à cette maladie le nom de « Prematured Old age » et ce furent James Rhoades et le professeur Arthur Sidgwick, qui lui proposèrent le nom de Progeria traduisant bien le caractère dominant de la maladie.

En 1910, MM. Variot et Pironneau présentèrent à la Société de Pédiatrie une fillette qui offrait tous les caractères de la Progeria. Mais à cette époque les publications de Gilford étaient passées inaperçues en France, de sorte que M. Variot crût se trouver en face d'une espèce morbide nouvelle qu'il appela « Nanisme type sénile », pour rappeler à la fois l'apparence de vieillard et la taille minuscule. Quelques mois plus tard, Gilford le mettait au courant des cas qu'il avait publiés six ans

plus tôt, il constata l'identité de son observation avec celles publiées par l'auteur anglais. Nous conserverons dans ce travail le terme « Progeria », il a l'avantage d'être plus court, il possède la priorité et est assez expressif.

En 1914, Carl W. Rand publiait dans le *Boston medical and surgical Journal*, sous le titre « A case of supposed progeria, l'observation d'une fillette de 8 ans, ayant la plupart des caractères de la progeria, mais possédant cependant une belle chevelure noire contrairement aux sujets précédents remarquables par leur calvitie absolue.

Plus récemment, en 1925, le médecin italien Ivo Nasso relatait, dans le journal *La Pédiatria*, un cas absolument identique à ceux de Gilford et de Variot.

Enfin il nous a été donné d'examiner aux Enfants-Malades, dans le service de notre maître, le Dr Apert, un enfant dont l'aspect bizarre retint notre attention. Le Dr Apert raconte, dans un article publié dans *la Presse Médicale*, comment il fut amené à porter sur ce sujet un diagnostic de Progeria : « Quand il vit venir pour la première fois l'enfant envoyé par M. Robin, stomatologiste aux Enfants-Malades, qui s'était occupé de sa dentition, son impression première fut une grande ressemblance générale, comme physionomie, comme allure, et comme aspect de petit vieux, avec la petite malade qu'il avait vue, présentée par M. Variot, à la Société de pédiatrie en 1910, ainsi qu'avec les photographies publiées par M. Gilford. » Cependant il y avait de grosses divergences entre ce malade et les cas typiques publiés précédemment : la chevelure était normale et le tissu adipeux n'était pas complètement disparu. Une étude plus approfondie du malade et en

particulier de son squelette et de sa peau montra un grand nombre de particularités même plus accentuées que dans les cas précédemment décrits. Le D^r Apert n'hésita pas à revenir au diagnostic de progeria qu'il avait abandonné un moment.

En somme, il n'existe donc qu'un très petit nombre de cas de progeria publiés. Il est bizarre que l'attention n'ait pas été plus tôt attirée sur cette entité morbide si bien caractérisée. Gilford dans son article recherche si des cas semblables ont déjà été mentionnés dans la littérature médicale ou autre, il ne trouve rien d'analogue. Il s'étonne aussi à juste titre que de petits êtres si particuliers n'aient jamais été exhibés par des forains pour l'amusement des foules.

De nombreuses maladies, telle l'acromégalie, n'attirèrent vraiment l'attention qu'une fois leur tableau clinique bien établi. On aurait pu croire qu'il en serait de même pour la Progeria ; comme nous l'avons vu, il n'en fut rien. Les cas de Progeria typiques tels ceux de Gilford restent donc très rares. Il n'en est peut-être pas de même de certains cas incomplets comme notre malade dont le diagnostic ne peut être porté qu'après une étude approfondie. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de contribuer à l'étude de cette maladie, si curieuse dans sa morphologie et de pathogénie encore inconnue.

OBSERVATION I

I. *Histoire de la famille.* Les deux grands-pères étaient atteints de Goutte. Le père et la mère bien développés, de grandeur un peu au-dessus de la moyenne. On en

note pas de syphilis, de tuberculose, de rhumatisme, de malformations congénitales, d'acromégalie.

Les quatre frères et les cinq sœurs étaient tous sains et bien conformés depuis leur naissance, excepté une fille qui fut atteinte de rachitisme dans la première enfance.

A. R. était le cinquième enfant. Il n'y avait pas la plus petite ressemblance entre lui et les autres membres de sa famille, cependant on prétendait qu'il avait une forte ressemblance avec son grand-père paternel et l'on me montra une photographie du grand-père à l'appui de cette assertion. Il y avait certainement une ressemblance entre eux, mais elle était due plutôt à l'aspect de vieillesse des deux visages qu'à une ressemblance familiale. En effet, on retrouvait chez le grand-père et chez l'enfant la même peau ratatinée sur des os saillants, un nez aquilin, des lèvres minces, des cheveux blancs et le même aspect général de sénilité.

II. *Histoire personnelle.* Sa mère eut une grossesse normale à part quelques malaises précoces. Il naquit à terme, petit et criard, mais rien d'anormal dans sa première enfance. Il était plutôt pâle. Les phanères étaient bien développées, et quoique peu adipeux, il n'était pas émacié. Sa mère attribue le début de la maladie à l'apparition de ses premières dents. Sa première dent perça à six mois et c'est à cette époque qu'il commença à maigrir, que ses ongles se ratatinèrent et que ses cheveux se mirent à tomber.

Sur sa première photographie, prise à dix-huit mois, il a perdu plus de la moitié de ses cheveux, ceux qui restent forment une houppe au niveau du vertex. Les épaules sont tombantes, la poitrine étroite et le crâne plutôt gros, par rapport à la face. La tête est tombante, ce qui provoque une direction ascendante du regard, donnant l'impression d'une hydrocéphalie.

Le portrait suivant fut pris à l'âge de 7 ans ; l'expression furtive du regard est disparue et les cheveux sont



FIG. 1. — Sujet n° 1 de GILFORD, 17 ans, 1 m. 04, 16 kilogr. 340.

Remarquer l'absence complète de chevelure et de poils pubiens, le peu de développement de la face et l'atésie de la mâchoire inférieure qui font paraître le crâne exagérément large, l'absence de tissu adipeux sous-cutané qui entraîne une saillie exagérée de la musculature, l'état noueux des articulations des genoux et des extrémités, les pieds plats, le retard de développement des organes génitaux, enfin l'atrophie générale du corps bien mise en relief par la comparaison avec la main d'un adulte normal, introduite à cet effet dans la photographie. (Les figures que nous reproduisons sont extraites de la *Presse Médicale* du 6 avril 1927.)

si rares qu'ils ne paraissent pas sur la photographie ; les joues conservent encore leur plénitude du jeune âge et les mains sont encore légèrement potelées. A ce moment c'était un enfant vif et de bon tempérament, mais se fatiguant si facilement qu'il ne pouvait pas courir avec ses camarades.

La troisième photographie fut prise à l'âge de 12 ans ; on remarque l'expression posée du visage et l'ensemble de ses traits se rapprochent plus de ceux d'un adulte que d'un enfant.

On ne relève aucun signe de rachitisme, ni de syphilis pendant l'enfance, il ne marcha qu'à 2 ans et ne parla qu'assez tard. La première dentition fut lente et le début de la deuxième est incertain. Rougeole à 4 ans ; à l'âge de 12 ans, il eut une bronchopneumonie grave. Il était atteint d'une dyspepsie flatulente depuis son plus jeune âge, caractérisée par des douleurs épigastriques accompagnées parfois de nausées et de vomissements ; ces troubles s'accrochèrent vers la fin de sa vie. Dès le début de sa maladie il avait la respiration courte et parfois difficile, disait-il ; je ne fus jamais à même de le vérifier. Sa mère, qui confirmait cette assertion, disait que les crises ne le faisaient jamais changer de couleur et se caractérisaient par la rapidité de la respiration et son caractère asthmatiforme. La nuit, il dormait toujours la bouche ouverte, sa respiration était difficile et parfois si bizarre que son entourage craignait qu'il ne suffoquât pendant son sommeil.

III. *Premier examen du malade.* Il me fut amené tout d'abord en janvier 1891, à l'âge de 14 ans, son apparence lorsqu'il entra dans mon bureau était suggestive, tenant à la fois d'un enfant de 5 ans et d'un petit vieillard ridé : d'une part sa taille 1 mètre 04, poids 16 kilogr. 300, le fait qu'il était amené par sa sœur dans une petite voiture indiquaient l'enfance ; d'autre part, la forme de ses vêtements appartenait à l'âge mûr. L'aspect sénile était caractérisé à la fois par la calvitie,

les rides, la maigreur et aussi par le manque de vivacité dans les mouvements et de mobilité dans l'expression. Son maintien était calme et posé ; il ne montrait ni timidité, ni assurance exagérée.

Les cuisses étaient si maigres qu'elles paraissaient écartées l'une de l'autre, le manque de courbure des hanches, l'atrophie des fesses, une raideur spéciale de la marche contribuaient à lui rendre l'aspect sénile.

Cependant sa démarche n'était ni chancelante, ni tremblante. Les veines de la face dorsale des pieds et des mains, du cou, du front et du crâne étaient très visibles. Celles du crâne étaient variqueuses et très saillantes ; elles étaient, de plus, asymétriques, il existait surtout une très grosse temporale gauche qui s'anastomosait assez largement avec une frontale droite et quelques petites branches de l'occipitale droite.

Mais ce qui contribuait le plus à lui donner son air vieillot, c'était l'aspect ridé, desséché, de la peau, et l'absence de pigmentation de ses rares cheveux. Au premier abord, ses sourcils et ses cils semblaient absents, mais un examen plus attentif mettait en évidence quelques poils rares et décolorés que l'on retrouvait également sur la face dorsale des mains et des poignets, le reste du corps en était complètement dépourvu. Les cartilages du nez étaient saillants, ceux des oreilles bien développés mais les lobules faisaient défaut.

Les ongles des doigts et des orteils très courts, aplatis, mal formés et presque membraneux. Aucun vestige de glande mammaire, des mamelons anormalement petits. L'ombilic était peu accentué. La peau mince, molle, élastique était ordinairement sèche, ce qui était dû probablement à ses habitudes tranquilles, cependant il me fut donné une ou deux fois de constater sur la peau une réaction sudorale normale.

La peau était bronzée avec une teinte rouge sur le tronc et surtout autour du cou, sur la poitrine et l'abdo-

men, où elle était saupoudrée de petites taches non pigmentées comme s'il avait été aspergé d'eau.

La sensibilité tactile, la perception du chaud et du froid, le goût et l'odorat étaient normaux. Il était très sensible aux températures extrêmes, mais, pendant que son corps et ses membres étaient glacés, sa tête était généralement chaude. Sa température fut toujours voisine de la normale.

Les reflexes superficiels et profonds étaient absents.

Du côté droit, il entendait le bruit d'une montre à 20 centimètres, malgré un tympan réduit à l'état de simple anneau. Le seul osselet visible était l'enclume qui était très grosse et se rapprochait du développement complet. Cette grosseur était simplement relative car on doit rappeler que les osselets ne grossissent pas après la naissance. Du côté gauche, il y avait une petite perforation à la partie postéro-inférieure du tympan. Ce dernier était très tendu et le manche du marteau très proéminent. Une montre pouvait être entendue, de ce côté, à 40 centimètres.

Les yeux paraissaient gros et proéminents, mais ce n'était qu'une apparence due à l'étroitesse de la fente palpébrale et au manque de graisse environnante. Pas d'arc sénile. A l'angle interne de l'œil gauche, il existait une expansion du repli semi-lunaire formant une membrane imparfaite qui recouvrait la cornée sur près de 3 mm. On notait une hypermétropie bilatérale avec astigmatisme léger; la dilatation à l'atropine montrait que ce n'était pas dû à un vice de réfraction.

Son intelligence était au-dessus de la normale, il préférait la société des enfants, mais ses idées étaient celles d'un adulte et il pouvait prendre part à une petite conversation de grandes personnes avec intérêt et intelligence. Sa mémoire était bonne. Il n'alla jamais à l'école, mais il apprit facilement à lire les textes faciles. Il était tranquille, aimable et d'un bon naturel. Son apparence étrange attirait beaucoup l'attention et il ressentait très vivement les critiques adverses. Il se

plaignait souvent de céphalée, il soutenait alors sa tête entre ses mains comme s'il l'eût trouvée trop pesante.

Sa musculature peu développée le prédisposait à la fatigue si bien qu'un mille de marche suffisait à la provoquer. On était obligé de le promener en voiture.

La moitié droite du crâne était plus petite que la gauche, de ce côté il y avait une saillie postérieure de 2 centimètres. Le front était symétrique, non proéminent, sans méplats sus-orbitaires prononcés. Il n'y avait pas de bosses pariétales et l'occipital ne présentait pas de perte de substance. La fontanelle antérieure encore ouverte de 5 mm. permettait de sentir les battements du cerveau, ses bords n'étaient pas épaissis et l'on ne pouvait distinguer les sutures.

Les épaules étaient tombantes et la poitrine rétrécie par la faible longueur des clavicules qui ne mesuraient pas plus de 6 centimètres. Les omoplates étaient également petites.

Les diaphyses des os longs des membres étaient plutôt minces, tandis que leurs extrémités étaient relativement grosses et particulièrement les extrémités inférieures des humérus et des fémurs et les articulations des doigts.

L'articulation du genou était normale en arrière. En avant, une saillie exagérée des condyles fémoraux par rapport aux plateaux tibiaux donnait l'impression d'une luxation en arrière des os de la jambe ; ce qui provoquait une saillie exagérée du tendon rotulien faisant un angle de 135° avec le tibia.

La raideur de ses hanches était peut-être due à quelques disproportions de même ordre dans les dimensions réciproques des surfaces articulaires. Il ne pouvait se pencher suffisamment en avant pour lacer lui-même sa bottine gauche, tandis qu'il pouvait le faire tout juste à droite.

Les lèvres fines et serrées faisaient contraste avec l'aspect sénile du reste du visage. La portion alvéolaire des deux mâchoires était proéminente de sorte

qu'il semblait porter un dentier trop large pour sa bouche. Le jeu du maxillaire inférieur ne permettait pas une ouverture suffisante de la bouche pour un examen de l'arrière-gorge. Le frein de la langue était si court qu'il ne pouvait la projeter que très difficilement en dehors de l'arcade dentaire ; la langue elle-même était petite, moins épaisse à droite qu'à gauche ; elle était plate et vernissée par suite d'une atrophie des papilles. Les deux maxillaires étaient étroits ; les deux moitiés de la voûte palatine étaient convexes formant un sillon sur la ligne médiane.

Les dents étaient peu nombreuses, d'implantation irrégulière, serrées et de formes variables ; beaucoup étaient cariées, d'autres incomplètement poussées. Les deux incisives supérieures centrales, les molaires, la première prémolaire gauche, étaient relativement grosses. Ces dents étaient disposées en deux rangées désordonnées, l'arcade supérieure étant en retrait. On comptait 10 dents à la mâchoire supérieure : 2 molaires temporaires gauches et, pour la deuxième dentition, 6 canines et incisives très serrées, 2 prémolaires bien placées. Dans la mâchoire inférieure, il y avait 13 dents : 6 dents de lait, très cariées, à savoir : 2 incisives centrales, très petites, les racines des deux dernières molaires, 1 première molaire droite et la racine d'une canine gauche ; 7 dents permanentes à savoir : 2 premières molaires, très cariées, 3 incisives, 1 canine et une grosse prémolaire gauche.

Son appétit était indifférent, il mangeait peu, préférait les sucreries à la nourriture substantielle, il n'aimait pas les graisses, et lorsqu'il se forçait à en manger, il devenait rapidement pâle et nauséux ; l'huile de foie de morue produisait le même effet.

L'abdomen était saillant par suite du volume du foie qui s'étendait du bord de la 7^e côte jusqu'à mi-chemin entre le rebord costal et l'ombilic. Il allait à la selle régulièrement matin et soir.

Pas de matité splénique.

Le corps thyroïde perceptible à la palpation était normal.

Pas de ganglions.

Il avait de la dyspnée d'effort, 16 respirations par minute, dans la position assise. On trouvait en avant une zone de matité triangulaire dont la base était située à 1 cm. à droite du sternum sur presque toute sa longueur, le sommet à 2,2 cm. au-dessus et en dehors du mamelon gauche. A cet endroit on entendait un souffle systolique doux, peu prononcé, se propageant dans l'aisselle. Au niveau de la zone aortique, il y avait également un souffle systolique moins doux et d'un caractère plus permanent que celui de la pointe.

Le pouls était petit et assez variable, de 112 à 120 par minute.

L'artère temporale est grosse et sinueuse.

Il y a un excès de 6 % de globules rouges par rapport à la normale. On trouve quelques petits éléments granuleux, mais pas d'hématies nucléées. Il y a un globule blanc pour 346 rouges, les leucocytes sont de forme normale.

Les plis du scrotum n'étaient pas aussi prononcés que normalement donnant à ce dernier une apparence presque lisse. Les testicules étaient descendus et comparables comme taille à ceux d'un enfant de 10 à 12 ans, leur sensibilité était normale.

Urines normales, poids spécifique assez faible (1006 à 1016).

Evolution de la maladie. A partir de l'époque où je le vis en 1891, il grandit à la vitesse presque uniforme de 2,5 cm. par an, mais les mensurations de la tête et de l'abdomen restaient identiques. Le tour de poitrine s'était accru de 5 cm seulement à l'époque de sa dernière mensuration, en octobre 1894, sa taille était alors de 1 m. 13.

Il semblait vieillir très rapidement : ses traits devenaient manifestement plus ridés, son psychisme évoluait

parallèlement et il s'impatientait lorsqu'on le traitait comme un enfant.

A l'âge de 16 ans, il fut évident qu'il approchait de la maturité sexuelle à l'occasion de pertes séminales.

Les cartilages du larynx n'augmentaient pas de volume et il n'y avait pas d'altération de la voix. Vers cette époque il commença à souffrir de rhumatisme articulaire.

Au début de l'hiver 1893, je le soignai à l'occasion d'une pneumonie lobaire de la base droite, qui fut suivie d'une adénite cervicale suppurée.

Pendant l'automne 1894, il devint asthénique, encore plus facilement fatigué en même temps qu'il devenait plus grave et plus docile et pourtant moins sociable. Ses troubles digestifs augmentèrent, il se plaignait souvent d'une douleur aiguë, au niveau du sein droit, qui lui paralysait le bras.

Au début de l'hiver, il fut pris d'une toux sèche et saccadée.

La dernière maladie débuta le 8 décembre 1894 avec diarrhée et vomissements, sa douleur habituelle au sein droit et de la sensibilité de l'épigastre. Il était incapable de se coucher, le décubitus provoquant de la suffocation. La respiration était difficile et striduleuse, mais non angoissante. Pas de bruits pulmonaires anormaux. Le pouls était à 134, il devint rapidement petit, faible et irrégulier. Aucun souffle au niveau du cœur dont les bruits étaient assourdis. Sa température variait entre 38° et 39° 4. La matité hépatique était augmentée mais peu de douleurs à ce niveau. La zone de sonorité gastrique était manifestement augmentée de volume et le petit malade attribuait son malaise aux gaz. Le jour suivant, légère amélioration. Mais le matin du 3^e jour, il eut à nouveau de la diarrhée et quoique sa respiration fut meilleure il se sentait plus malade. Un peu plus tard je reçus un message urgent de venir le voir et quand j'arrivai, il était mort. Sa mère l'ayant quitté quelques instants l'avait retrouvé assis dans son

lit, légèrement livide; ayant peine à respirer, elle l'avait pris sur ses genoux où il était mort tranquillement en quelques instants.

Autopsie. La graisse sous-cutanée était si mince qu'elle ne formait pas une couche continue; au niveau du mésentère et du grand épiploon elle n'existait que par place, il y en avait une petite quantité derrière les reins, pas de franges épiploïques.

La fontanelle antérieure était fermée. Par son épaisseur et sa structure, le crâne pouvait être comparé à celui d'un enfant d'un an. Son épaisseur était uniforme et il n'y avait pas de différenciation entre l'os compact et le diploë.

La selle turcique et la base du crâne étaient normales.

Les côtes et leurs cartilages normaux également. Le sternum était complètement ossifié et, sauf le manubrium, ses segments étaient soudés. La clavicule gauche qui fut enlevée était longue de 5, 5 cm., y compris le cartilage (les clavicules d'un enfant de 15 mois font cette longueur sans le cartilage et je dois rappeler que le mode d'ossification de la clavicule est intermédiaire entre les os cartilagineux et les os membraneux). Cette clavicule contenait le début d'un canal médulaire, il n'y avait pas de point d'ossification à l'extrémité sternale, mais le chapeau cartilagineux était très développé en comparaison du corps de l'os.

Cerveau de toute façon normal, les circonvolutions bien formées et non aplaties, le liquide dans les ventricules et l'espace sous-dural était en quantité normale. A un examen un peu superficiel il semblait que la glande pinéale et la pituitaire étaient saines et de grosseur normale.

A l'ouverture du thorax, on vit un thymus persistant et gros, ses lobes, à peu près égaux, s'étendaient d'environ à 2 cm. du bord du manubrium à la jonction de la 5^e côte avec le sternum en bas, recouvrant ainsi le péricarde. Sa forme était normale, le lobe droit à lui seul mesurait

7 cm. 2 de long sur 4 cm. 8 de large et 2,3 d'épaisseur ; le lobe gauche était un peu plus petit. Le poids total de la glande était de 48 gr. 3 (le thymus à son stade le plus gros pèse normalement 26 gr.).

La trachée légèrement aplatie mais n'est pas fermée par la pression de la glande qui n'a pas de vascularisation particulière. A l'occasion d'une étude microscopique qui fut faite plus tard, le thymus ayant été trop longtemps exposé à l'air, il fut difficile de mettre en évidence les détails de structure, à l'exception d'une augmentation considérable du tissu fibreux.

La glande thyroïde était d'apparence et de taille normale et l'on ne trouva rien à l'examen microscopique.

A part quelques vieilles adhérences pleurales au niveau de la base droite les poumons étaient sains.

Le cœur pesait 121 gr., il n'y avait pas de pericardite ancienne, le muscle était ferme et sain, les deux ventricules contenaient du sang. Pas de sténose de l'orifice mitral mais les deux valves étaient athéromateuses. La moitié de la valve antérieure qui est réunie à la paroi ventriculaire était épaissie par une large plaque calcifiée, la partie libre était beaucoup moins touchée. Les bords de la valve postérieure étaient recroquevillés. La base des valves aortiques était garnie d'excroissances calcifiées en forme de chou-fleur, entourant presque l'orifice. Au niveau de la valvule postérieure droite il y avait une tache irrégulière s'étendant à l'aorte sur une hauteur de 23 mm., elle se composait d'une plaque continue et d'un prolongement réuni avec la plaque calcifiée déjà décrite sur la valve mitrale antérieure. Les deux artères coronaires étaient oblitérées, la droite à son début, la gauche en pleine paroi ventriculaire où elle était littéralement ossifiée. Il y avait ça et là sur toute la crosse de l'aorte et spécialement le long de sa convexité des plaques unies d'athérome ; sur sa concavité à l'opposé de l'origine de la sous-clavière gauche, il y avait une grosse plaque calcifiée.

L'athérome s'étendait également sur les grosses branches de l'aorte, un paquet de fibrine organisée bloquait presque l'origine de la sous-clavière droite à partir de l'artère inominée. Il n'y avait pas trace de canal artériel et la valve coronaire était presque fermée. Les valves tricuspides et pulmonaires étaient saines.

La rate pesait 42 gr., sa capsule avait 2 mm. d'épaisseur sur la face convexe où elle était de dureté et de consistance cartilagineuse ; sur sa face concave la capsule était plus mince que normalement et de structure normale.

Les reins pesaient ensemble 130 gr., n'étaient ni durs, ni congestionnés, leur capsule un peu adhérente. Les capsules surrénales un peu aplaties, mais d'apparence saine. L'aspect microscopique des deux reins et de leurs capsules était celui que l'on trouve d'ordinaire dans les organes scléreux des vieillards. Les cellules glandulaires étaient les unes granuleuses, les autres atrophiées, cependant le tissu fibreux était augmenté.

L'estomac était dilaté et sa muqueuse congestionnée. Les éléments musculaires et épithéliaux de l'estomac et de l'intestin étaient fins comme du papier, ils ressemblaient à ceux d'un enfant mort atrepsique. Les plaques de Peyer étaient si atrophiées qu'il était difficile de les distinguer.

Le foie non congestionné avait une structure absolument saine. Son bord s'étendait jusqu'à mi-chemin entre le rebord costal et l'ombilic. Le foie et le cerveau n'ont pu être pesés.

OBSERVATION II

1^o *Observation de M. Hutchinson* sous le titre suivant : « Absence congénitale de cheveux et de glandes mammaires, avec atrophie de la peau et des phanères, chez un enfant dont la mère était devenue presque complètement chauve à l'âge de 6 ans à la suite d'une pelade. »

Le sujet en question, un garçon de 3 ans 1/2, présentait l'aspect desséché d'un vieillard, ses traits étaient



FIG. 2. — Sujet n° 2, de GILFORD (étudié aussi par HUTCHINSON),
15 ans 1 2. 1 m. 096, 17 kgr. 250.

Calvitie complète, atrophie de la face et atésie de la mâchoire inférieure, émaciation donnant l'aspect d'écorché, nouures articulaires, organes génitaux peu développés, absence de poils pubiens, retard général du développement corporel.

fins et pincés, ses doigts étaient ridés et brunis, les ongles qui étaient également très minces se recourbaient

en arrière de manière à former un sillon plus ou moins accentué en leur milieu.

Sa tête était grosse et la fontanelle antérieure incomplètement fermée. La peau du crâne excessivement fine paraissait complètement chauve, on y décelait cependant une petite quantité de duvet, elle était tendue et semi-transparente, les veines sous-cutanées étaient partout saillantes et beaucoup plus grosses que normalement. Un gros tronc veineux descendait du front de chaque côté des sourcils et s'anastomosait par une branche tranverse située près de la racine du nez. Il existait de nombreuses anastomoses veineuses au niveau de la ligne médiane du cuir chevelu.

Il y avait une teinte bleue assez particulière des lèvres qui s'étendait non seulement à la muqueuse, mais aussi à la peau. Tout d'abord je pensai qu'il existait une stase veineuse accidentelle mais après un repos d'une 1/2 heure dans mon cabinet, cette teinte diminua beaucoup, de même que la turgescence des veines. Les lèvres étaient excessivement minces.

La dentition était complète et à peu près régulière, mais ses incisives n'étaient pas parfaitement droites et quelques-unes étaient inclinées vers l'intérieur de la bouche.

Il avait les épaules étroites, les coracoïdes et la saillie des acromions étaient nettement marquées, la peau à leur niveau n'était guère plus épaisse que du papier d'emballage et cette ténuité de la peau ne se rencontrait guère qu'au niveau du crâne.

Au niveau de l'abdomen, des bras, des cuisses, les téguments étaient très lâches quoique minces.

Son développement musculaire était faible, sauf aux cuisses, dont les muscles étaient fermes et proportionnés au reste du corps. Cette remarque ne s'applique pas aux fesses.

L'appareil génital contrastait avec le reste du corps. Les tissus environnant le pubis et la partie supérieure du scrotum étaient si pleins et si gros que l'on pouvait

penser à une hernie double, mais l'examen ne confirma pas cette hypothèse. Cette apparence était due au développement normal de la peau du scrotum et des parties adjacentes, tandis que partout ailleurs la peau et le tissu cellulaire sous-cutané étaient presque absents. La partie inférieure du scrotum était petite et normalement plissée. Les testicules étaient bien en place et de taille normale. Le penis était de forme et de grosseur normale, mais atteint de phimosis.

Les ongles des orteils étaient semblables à ceux des mains.

La marche était gênée, car ses genoux étaient toujours en légère flexion, mais il n'y avait pas de troubles musculaires.

Il n'avait pas de mamelons, leur place était occupée par de petites taches cicatricielles superficielles et peu marquées. Pas de traces de glandes mammaires.

La mère me raconta que l'enfant était intelligent, de bonne constitution et qu'il n'avait pas été malade depuis sa naissance. Pendant l'accouchement, une présentation de l'épaule nécessita une version. Pendant plusieurs jours après sa naissance, il resta bleu et cyanotique. Il se cyanosait encore facilement sous l'influence de la température ou d'une excitation quelconque, mais à un degré peu accentué.

2^o *Observation de M. Jago.* B. a eu 14 ans en avril 1894. Il mesure 1 m. 08 et pèse près de 25 kgs. Son maintien est celui d'un vieillard.

La voix a un son flûté bizarre. L'intellect est normal et l'application à l'étude est meilleure que celle des enfants de son âge. L'état général est bon et l'enfant est très actif. La cyanose de ses premières années était disparue en vieillissant.

Les veines superficielles sont dilatées et remarquablement distinctes sur les membres, sur le dos, la poitrine et l'abdomen ; elles forment un réseau de gros capillaires.

Les veines du crâne étaient très distinctes et faisaient penser à une planche anatomique coloriée.

La fontanelle antérieure était encore incomplètement fermée et on pouvait voir les battements du cerveau. Le crâne avait une consistance ordinaire et des sutures normales.

Le tissu adipeux était presque complètement disparu de tout le corps.

Les articulations étaient grosses et disproportionnées en comparaison de son petit corps. Les saillies des condyles de l'humérus et du fémur étaient très accentuées. Les mouvements des doigts et des orteils étaient assez libres, mais ceux des poignets étaient limités en tout sens.

A l'âge de 2 ans sa tête était couverte de cheveux rares et décolorés. Ayant cru trouver à ce niveau des productions parasitaires j'essayai divers traitements. Mon diagnostic devait être erroné puisque, à l'heure actuelle, il n'y a plus trace de cheveux, ni de poils sur le corps à part quelques poils à la queue du sourcil, la barbe est absente ainsi que les cils.

Les sœurs de l'enfant étaient bien développées et possédaient une belle chevelure. L'une d'elles, en particulier, ayant une chevelure splendide, très fournie, brune et longue, avait été atteinte d'une alopécie par plaques. Un traitement judicieux mit fin à cette affection.

Les ongles des pieds et des mains sont peu développés.

La dentition est incomplète, pas de carie, pas d'extraction. Les canines, prémolaires et incisives sont un peu irrégulières, les molaires absentes.

3^o *Observation de M. Gilford.* Quand M. Hutchinson me fit voir son patient, il avait 15 ans 1/2, il mesurait 1 m. 09 et pesait 17 kgr. 250.

Il ressemblait étrangement à mon premier malade et, lorsque je montrai au père une photographie du premier, il crut tout d'abord qu'il tenait un portrait de

son propre fils. De plus, ils avaient la même démarche, traînante, la voie flûtée, l'intelligence précoce et la même sensibilité. Ce deuxième malade était également très sensible aux températures extrêmes ; il était amené en voiture, car il se fatiguait très rapidement.

Contrairement au 1^{er}, un exercice modéré ne l'essouffait pas et il supportait bien l'huile de foie de morue. Il avait l'appétit d'un enfant moitié plus jeune avec du dégoût pour les graisses. Il avait rarement des troubles digestifs et n'eût pour toute maladie qu'une rougeole. Il grandissait régulièrement de 2 cm. 5 par an (juin 1886 : 0 m. 90, mai 1894 : 1 m. 07, septembre 1895 : 1 m. 09). La circonférence céphalique était de 50 cm. 8 et le tour de poitrine de 53 cm. 4 en inspiration profonde et de 45 cm. 8 en expiration forcée. La circonférence de l'abdomen au niveau de l'ombilic était de 56 cm.

La fontanelle antérieure incomplètement fermée laissait percevoir les battements du cerveau qui se voyaient moins nettement sur d'autres parties du vertex. L'une de ces localisations correspondait à l'angle supérieur du pariétal droit, au niveau de la suture lambdoïde, une autre à l'angle du pariétal gauche, presque à l'endroit de la fontanelle postérieure, enfin, deux autres le long de la suture sagittale, à 1 cm. 8 environ de la ligne médiane. Ces quatre petites surfaces variaient entre 2 et 3 mm. de diamètre, les trois situées à gauche de la ligne médiane étaient réunies par un sillon courbe aboutissant à la fontanelle antérieure. Les battements qui existaient au niveau de ces pertes de substance osseuse ne disparaissaient pas en comprimant un autre point. Les sutures lambdoïde et coronaire n'étaient pas perceptibles au palper. L'occipital était normal.

Les omoplates et les clavicules étaient petites. Les poignets, le cou de pied et les épiphyses des os longs étaient anormalement élargis, ce qui était un peu dû à l'atrophie des parties molles. L'extrémité inférieure de l'humérus en particulier était très grosse pour sa

taille. La surface intercondylienne et les condyles du fémur très gros.

La diaphyse des os longs était mince et droite, chaque fémur avait une courbure naturelle un peu exagérée. En comparant une radiographie d'un avant-bras du malade avec celle d'un enfant de 5 ans normalement constitué et de taille identique, on trouvait les caractères suivants : les diaphyses étaient normales, les extrémités des os formant l'articulation du coude étaient augmentées de volume, les épiphyses soudées aux diaphyses sauf aux extrémités inférieures du cubitus et du radius ; les épiphyses des phalanges et des métacarpiens étaient ossifiées ainsi que les os du carpe. Les têtes de métacarpiens qui étaient coiffées de cartilage ne contenaient d'après leur transparence que peu de calcaire.

Il possédait une main difforme dans son ensemble, très large avec des doigts trop courts. Les phalanges terminales étaient atrophiées, leur partie sous-unguéale très diminuée et souvent absente. On pouvait comparer d'après l'atlas de Poland les dimensions des métacarpiens à celles d'un enfant de 6 ans ; la main dans son ensemble était celle d'un enfant de 3 ans et l'ossification arrivée au stade de 20 ans. On décelait quelques poils décolorés sur le dos des mains, les poignets et sur la tête.

Le tronc, le dos et les flancs étaient tachés et pigmentés, d'une teinte brun rougeâtre. La face était bronzée, parsemée d'éphélides dues à sa vie au grand air et à son tempérament

Les bourrelets de graisse au niveau des organes génitaux et à la racine du cou, trouvés par M. Hutchinson 12 ans auparavant, étaient disparus.

Comme dans ma première observation le malade ne pouvait ouvrir la bouche complètement, sa langue était unie, vernissée, sans papilles apparentes ; le palais cependant était normal et les dents saines, régulièrement plantées quoique un peu serrées. Plus de dents de lait. La partie

alvéolaire des maxillaires était élargie, mais moins que dans le premier cas.

L'orifice auditif externe était très petit et ne permettait pas l'examen des tympans. A gauche, il entendait une montre à 25 cm., à droite à 72 cm. ; de ce côté il eut autrefois un écoulement purulent.

L'ouverture palpébrale n'était pas retrécie. Il était hypermétrope à droite avec astygmatisme dans un diamètre oblique, à gauche hypermétropie pure de 2 dioptries. Ses papilles étaient rouges et mal limitées.

Après un exercice un peu violent il ressentait une douleur à la partie médiane du sternum, à ce niveau il n'y avait pas de matité, mais plutôt du tympanisme comme dans le reste de la poitrine, sauf au niveau du cœur.

La pointe battait à 12 mm. en dehors de la ligne mamelonnaire dans la 5^e. espace intercostal, à ce niveau on entendait un souffle systolique se propageant vers l'angle de l'omoplate. Il y avait également un souffle systolique moins accentué, mais plus distinct des bruits du cœur au niveau de l'orifice aortique. Il y avait donc analogie complète au point de vue cardiaque avec le premier cas.

L'examen du sang révélait une augmentation de 8 % des globules rouges de structure normale. Les globules blancs étaient dans la proportion de 1 pour 236 rouges.

Le corps thyroïde nettement perceptible à la palpation avait un volume normal.

Les reflexes patellaires diminués, les reflexes cutanés abolis.

Pas de ganglions.

Les selles normales, à part quelques périodes de constipation.

Urines normales.

Pendant l'été 1897, ses parents s'aperçurent qu'il devenait asthénique et beaucoup plus facilement fatigué. A la fin de juillet on l'envoya à la campagne, il revint enchanté de son séjour, mais peu amélioré. Peu de temps

après son retour, au cours d'une promenade il s'évanouit subitement; on le ramena chez lui, il reprit connaissance, s'évanouit de nouveau et mourut, sans se plaindre, sans dyspnée, sans apparence de maladie, à l'âge de 17 ans et 4 mois.

L'autopsie ne fut pas pratiquée. A mon avis, il serait mort de défaillance cardiaque subite.

OBSERVATION III

Observation de MM. Variot et Pironneau. L'enfant, Denise B..., 15 ans, est une fillette présentant les caractères les plus accentués du nanisme au point de vue statural et pondéral. Elle a le poids d'une enfant de 2 ans (11 kilos 650) et la taille d'une fillette de 5 ans 1/2 (102 cm), mais cette dystrophie diffère entièrement de l'infantilisme type Lorain ou type Brissaud.

Tout d'abord il y a une réduction générale et proportionnée aussi bien du tronc que des membres, et qui voit cette enfant, de dos, coiffée de sa perruque, pense se trouver en présence d'une fillette de 5 ans; mais deshabillée, privée de sa coiffure artificielle et vue de face, elle a un aspect à vrai dire monstrueux, à cause de l'expression extraordinairement vieillote et singulière de la physionomie qui contraste avec cette taille d'enfant.

Les cheveux manquent à peu près totalement, à peine quelques poils disséminés sur le cuir chevelu, le crâne est peu développé et n'a pas cette anticipation de croissance qu'on observe dans les hypotrophies simples. Son périmètre crânien est de 47 cm. 5; c'est celui d'un enfant de 17 mois, mais il paraît très augmenté de volume par sa disproportion avec la face. Celle-ci est réduite, en effet, à un massif osseux minime en retrait sur le plan frontal; cette dissociation de l'accroissement crânien et facial rappelle la conformation normale observée chez le fœtus et le nouveau-né.

La peau du visage, ridée, flétrie, amincie, presque parcheminée, dénuée totalement de graisse, recouvre un squelette aux tubérosités malaires saillantes et aux dépressions maxillaires profondes ; les yeux sont exorbités, privés de cils et de sourcils, le nez est grêle, allongé, fortement busqué ; l'oreille, sans souplesse, est privée de lobule et s'écarte anormalement du crâne. Bref cette physionomie évoque le souvenir des vieilles sorcières des contes de fées.

Le cou est maigre, les reliefs sterno-mastoïdiens, trapéziens et cervicaux postérieurs limitent par leur saillie de profondes dépressions.

L'os hyoïde est caché derrière le menton fuyant, l'angle thyroïdien est anormalement ouvert et l'on ne peut sentir les lobes de la glande.

Le thorax est court, étroit dans sa partie supérieure, les côtes inférieures évasées ; les seins ne sont pas développés ; l'abdomen, volumineux, est tendu au point de déplier la cicatrice ombilicale — la ligne blanche est éventrée —, les flancs sont dilatés. On note un degré accusé de cyphose dorsale avec redressement de la lordose lombaire, les omoplates sont très écartées, déformant la zone interscapulaire, au point que la délimitation du cou et du thorax n'est pas reconnaissable.

Les membres supérieurs, normalement proportionnés avec les autres segments du corps, sont recouverts d'une peau mince et dépourvue de graisse. Les saillies musculaires y sont exagérément développées, surtout à la face de flexion ; de grosses veines dilatées, mais non flexueuses, cheminent sous la peau ; l'extension, au lieu de dépasser la rectitude des axes brachial et anti-brachial comme normalement à cet âge, est au contraire limitée, les doigts sont renflés au niveau des articulations comme dans l'arthrite sèche des vieillards, le pouce gauche est en flexion forcée, irréductible sur son métacarpien, avec rétraction palmaire, la deuxième phalange est éversée en arrière sur la première, les ongles sont réduits à de petites lames cornées, épaisses,

très courtes, les mouvements de flexion et d'extension de la main sont légèrement limités.

Les membres inférieurs présentent également de notables saillies musculaires, des épiphyses saillantes, des rotules épaisses, un degré accusé de genu recurvatum ; le pied est décharné, mais bien constitué ; les mouvements exécutés dans les grosses articulations sont d'amplitude normale ; ceux des petites articulations sont moins étendus que chez l'enfant sain, la démarche manque de souplesse, phénomène attribuable principalement au peu de mobilité vertébrale.

Sur tout le corps comme à la face la peau est privée de poils, même de duvet, elle est souple et un peu onctueuse au toucher, la teinte en est bistrée dans l'ensemble, surtout au niveau du tronc, de l'abdomen et de la racine des cuisses où elle est couverte de macules brunâtres, très rapprochées, à contour peu net, de forme irrégulière et d'un demi à un centimètre environ ; les dents sont disposées en désordre, les incisives et les canines inférieures sont implantées sur deux rangées irrégulières, la seconde dentition n'est apparue que récemment ; un processus de carie a en grande partie détruit les molaires, la chute des dents se fait sans phénomènes douloureux, les gencives sont tuméfiées et sanieuses. La voûte palatine est aplatie, la langue petite et pointue, les fonctions digestives sont normales, l'enfant mange avec appétit ; le foie dépasse d'un travers de doigt le rebord costal, la rate n'est pas perceptible, les colons sont dilatés, l'appareil respiratoire est normal, un souffle extracardiaque s'entend en dedans de la pointe du cœur, le pouls, un peu faible, bat à 130, le taux des globules rouges est de 4.050.000 environ.

Enfin cette enfant, très intelligente, lit et écrit très bien, elle est allée à l'école jusqu'à l'âge de onze ans, elle répond très clairement aux questions posées.

On n'a noté chez elle ni troubles sensitifs, ni troubles moteurs, la force musculaire chez cette enfant est même remarquable, ainsi que sa dextérité manuelle.

Les commémoratifs sont les suivants : née à 8 mois, cette enfant fut un très beau bébé comme le prouve une photographie faite à l'âge de 3 mois, elle a été nourrie au sein par sa mère, s'est développée normalement et n'a jamais été malade jusqu'à présent. Sevrée à 15 mois environ, elle cessa à partir de cette époque de s'accroître régulièrement. Le père et la mère sont très bien portants et n'ont aucun passé pathologique ; ils ont deux fils de taille et de santé normales ; un troisième est mort de méningite.

Examen radiologique. Tête, notable disproportion entre le massif facial et le crâne, maxillaire inférieur considérablement atrophié.

Vertèbres cervicales très petites.

Thorax, extrême gracilité du squelette costal et des clavicules.

Membres :

Soudure diaphyso-épiphysaire terminée, sauf au niveau des épiphyses humérales supérieures, radiales et cubitales inférieures.

Amincissement des diaphyses, cylindre du tissu compact d'épaisseur normale. Hypertrophie des épiphyses, exagération de cette dissociation au niveau des doigts. Phalangettes réduites pour les index et l'annulaire droit à de petites lamelles discoïdes.

Cette malade est morte depuis la publication de cette observation en 1917, à l'âge de 22 ans. La cause de sa mort n'est pas relatée et l'autopsie ne fut pas pratiquée.

OBSERVATION IV

(Cas étudié à la clinique Harvey Cushing, à Peter Bent Brigham Hôpital, Boston, par le D^r R. W. Lowell, de cette ville.)

La malade, Elisabeth G..., 8 ans et 3 mois, est admise à l'hôpital le 28 janvier 1914.

Elle était née à Pittfield, le 10 octobre 1905, de parents israélites russes faisant partie d'une famille de 12 enfants dont 3 étaient morts en bas âge. Le grand-père paternel est âgé de 89 ans. La grand'mère paternelle est morte à 45 ans. Le grand-père maternel est mort à 25 ans d'un « mauvais froid ». La grand'mère maternelle est âgée de 90 ans. La mère est vivante, le père est décédé. Elisabeth était l'avant-dernière des 12 enfants. Pendant sa grossesse la mère avait subi deux chocs nerveux : le magasin où elle vivait fut incendié et elle eut une mauvaise querelle avec son mari.

La patiente naquit à terme et l'accouchement fut normal. L'enfant était très maigre et se nourrissait peu.

A l'âge de 8 mois, elle entra dans un hôpital où l'on fit le diagnostic de rachitisme. Elle y resta 2 ans. A cet âge tardif elle commença à marcher. Autant que je sache, elle n'eut jamais de maladie sérieuse.

Elle fut admise à l'école de l'hôpital de Massachusetts, le 16 janvier 1913, envoyée sur la recommandation d'un agent de la société de la préservation de l'enfance avec les références suivantes : maison mal aérée, impossibilité de la faire entrer dans une école ordinaire à cause de son aspect particulier. En effet ses traits et son habitus général appartenaient plus à une femme de 65 ans qu'à une enfant de 7 ans. Pendant son année d'internat à l'école de l'hôpital, elle eut une bonne conduite et une bonne tenue. Elle augmenta de 1 kgr. 800. Elle fut gaie, enjouée, en dépit de son corps ratatiné. Au point de vue mental elle était considérée comme un peu au-dessous de la normale. L'examen physique fait pour son admission relate un corps de dimensions exiguës, luxation congénitale double des hanches, enfin tableau d'une vieille femme en miniature. Cependant vivacité des mouvements, ses actions étaient enfantines, elle était de nature curieuse, se faisant facilement des amies.

Sa hauteur, 96 cm., correspondant à l'âge de 4 ans (environ 26 cm. au-dessous de son âge). Son poids était de 14 kgr. 100 (environ 10 kgr. de moins que son âge).

Sa tête était bien proportionnée, un peu petite mais rien d'approchant une vraie microcéphalie, circonférence



FIG. 3: — Sujet de RAND, 8 ans, 0 m. 96, 14 kgr. 100.

Atrophie générale du corps, articulations noueuses, côtes et muscles saillants, état ridé de la peau, saillie des cordons veineux, atrophie de la mandibule, pieds plats, chevelure bien conservée, apparence générale de minuscule vieille.

47,5 cm., seulement 1 cm. de moins que la normale pour un enfant de 8 ans. Le front est un peu étroit et la

ligne d'implantation des cheveux est basse touchant presque les sourcils. Les fontanelles antérieures et postérieures sont fermées. Le crâne est symétrique et les bosses osseuses normales assez marquées.

Seuls les cheveux contribuaient à donner à l'enfant l'apparence de la jeunesse, ils sont très abondants, très noirs et non teintés de gris.

Les veines temporales apparaissent sous la peau comme un réseau bleu, les conjonctives sont injectées.

L'aspect de la figure est caractéristique et typique de la vieillesse, à part la présence de taches de rousseur nombreuses et la blancheur de la peau.

Le nez est mince, pointu, assez long, cependant les cartilages ne sont pas saillants comme dans le cas de Gilford.

La bouche est petite, le menton fuyant. Les bourrelets de graisse que l'on rencontre habituellement au niveau des joues dans l'enfance sont présents.

Les yeux sont petits, leurs globes parallèles, les pupilles égales réagissant bien à la lumière et à l'accommodation, les sclérotiques sont claires ; la vision paraît normale. L'examen du fond de l'œil révèle une papille beaucoup plus pâle que normalement pour son âge. Le système nerveux de l'œil est normal, les artères ont un battement augmenté et une sinuosité diminuée, mais ne bossuent pas les veines aux points de croisements. La région maculaire et le fundus périphérique sont normaux.

L'ouïe est fine. Les oreilles sont larges mais pas très décollées. Il n'y a pas de signe de dégénérescence sauf un tubercule de Darwin très marqué à droite.

La langue est petite, lisse et non saburrale, non déviée et sans trémulations. Les muqueuses de la bouche ont une couleur normale, la voûte palatine est assez haute, les deux amygdales grosses, mais non enflammées.

Il y a un léger retard de la deuxième dentition ; il n'existe que 7 dents permanentes (normalement 12, à cet âge), leur nombre total est de 17, il reste donc 10 dents de lait. Les dents permanentes se composent de :

2 incisives centrales supérieures, bien développées, 4 incisives inférieures, les 2 latérales poussant sur un plan postérieur aux 2 médianes, une prémolaire inférieure. Les autres dents sont aux différents stades de la disparition.

Le cou est mince, la peau très lâche, élastique et ridée. Il existe une adénopathie cervicale postérieure sans ramollissement.

Glande thyroïde normale.

Les jugulaires externes sont normalement placées en dehors du groupe sterno-cleido-mastoïdien. Les creux sus et sous-claviculaire et sus-sternal bien marqués.

La peau du corps tout entier est remarquable par sa mollesse, sa minceur, son élasticité et les rides nombreuses qui la tourmentent. Ces rides sont particulièrement marquées aux plis de flexion, sur le dos des mains, des doigts, sous les seins, le long de l'abdomen, dans la région sous-scapulaire, sur les cuisses et sur le dos du pied.

Il y a une atrophie presque complète du tissu sous-cutané, sauf au niveau des seins et des organes génitaux externes où il est très limité.

Un réseau de fines veinules est noté dans le tissu sous-cutané, formant un réticulum qui apparaît à travers la peau presque toujours transparente sur tout le corps. Cette particularité est encore plus frappante lorsque l'on tend la peau. Les grosses veines superficielles : du dos de la main, la céphalique, la basilique, les grandes et petites saphènes, etc... sont très saillantes.

Les seins ressemblent en miniature au type sénile avec seulement un peu de graisse sous-cutanée, les mamelons existent, mais sont petits, aplatis et non pigmentés.

Il n'y a pas de vestige de poils sur le corps entier, ni au creux axillaire ni au pubis, seulement un très fin duvet sur le dos des mains et dans la région interscapulaire.

Les organes génitaux ont encore le type infantile.

Les articulations ont une grande laxité, les doigts pouvant facilement être courbés à angle droit avec le dos de la main ; le petit doigt à 120°. Il y a un élargissement épiphysaire de tous les os longs accentué par le degré de maigreur. Les articulations des doigts sont grosses.

Les ongles n'ont pas de lunule, bien développés, sans stries.

Les membres inférieurs sont arqués, comme dans le cas de Gilford, entraînant en partie les tibias ; les ligaments rotuliens sont très saillants.

Le fait le plus important réside dans la luxation congénitale double des hanches avec la démarche dandinante si caractéristique. Elle est accompagnée d'une cyphose dorsale assez accentuée.

Il y a pieds plats et une laxité excessive des articulations tibio-tarsiennes et tarsiennes, les os du tarse très mobiles peuvent être séparés par la palpation.

Des radiographies du crâne montrent que les sutures ne sont pas complètement fermées et la présence d'os wormiens dans la suture lambdoïde. Pas de signes d'hydrocéphalie. La structure des os est normale.

La selle turcique est petite : 6 mm. de long, 7 mm. de profondeur et 7 mm. de largeur.

Pas de taches anormales dans le pédicule ou dans la région pinéale.

L'état d'ossification du squelette des mains est à un stade peu avancé pour son âge : les portions corticales et médullaires des os sont cependant différenciables.

Pas de signes de rachitisme. Un examen des poumons ne révéla rien d'anormal.

Le thymus ne fut pas mis en évidence. Il n'y a pas de taches suspectes sur une radiographie du thorax.

Le cœur n'est pas augmenté de volume, pas de souffle, les bruits sont forts, le choc apexien accentué. Le système artériel est athéromateux si l'on en juge par la dureté des radiales.

Le foie et la rate ne sont pas palpables. On ne trouve rien d'anormal dans l'abdomen, sauf un écartement exagéré des muscles droits.

La musculature du corps entier est peu développée, mais plus que dans les cas relatés précédemment, il est à noter en outre que l'enfant est moitié moins âgée. Elle se fatigue facilement.

En contraste avec les manières vieillottes de l'un des patients de Gilford, qui est impressionné par le sérieux de cet enfant, ma malade est rarement pensive et ne se mêle que très rarement aux conversations sérieuses de gens plus âgés. Au contraire, elle préfère sa poupée et la société des autres enfants. C'est un petit être curieux, furetant dans les livres, examinant les objets nouveaux avec intérêt. Elle est très active, très propre, réservée avec les étrangers, affectueuse, émotive. On essaya de mesurer son développement mental à l'aide des échelles de Binet-Simon, c'était à peu près celui d'un enfant de 7 ans, on ne s'était d'ailleurs pas occupé d'elle bien spécialement ni à l'école, ni à la maison, on ne lui a enseigné ni à lire, ni à écrire, elle est incapable de déterminer la date.

L'examen neurologique ne donne que des signes négatifs.

Les mensurations suivantes indiquent le retard de son développement physique :

Circ. mento-occipitale : 52 cm.

Circ. du cou : 24 cm.

« Entre-paupière » : 2 cm.

Entrée des narines : 3 cm.

Long. de la clavicule : 9 cm.

Long. du bras : 46 cm.

Circ. du bras : 12 cm.

Circ. de l'avant-bras : 12 cm. 5.

Circ. de la main : 12 cm.

Long. de la main : 13 cm.

Long. du médius : 6 cm.

Circ. du pouce : 4 cm. 25.

Circ. de la poitrine : 53 cm.
Circ. de l'abdomen : 54 cm.
Long. du membre inférieur : 54 cm.
Circ. de la cuisse : 25 cm. 5.
Circ. de la jambe : 16 cm. 5.
Circ. du cou-de-pied : 13 cm. 5.
Circ. du gros orteil : 3 cm. 5.

Examen du sang. Polynucléaires neutrophiles : 66,5 %
Polynucléaires éosynophiles : 6,5 %.
Petits mononucléaires : 24,5 %.
Gros mononucléaires : 0,5 %.
Formes de transitions : 2,5 %.
Les globules rouges sont normaux ; il y a 11200
globules blancs par millimètre cube.
Pression artérielle : 8 1/2 et 5.
B. W. : négatif.
Analyse d'urine : poids spécifique, 1026. Ni sucre,
ni albumine. Quantité de 200 à 700 cm³ chaque jour.
Température : 36,8° à 37°.
Pouls : 80 à 90.
Respiration : 20 par minute.
Il fut institué un traitement opothérapique : lobe
antérieur d'hypophyse, mais sans résultats.

Cas d'Ivo Nasso

Nous n'avons pu nous procurer l'observation de
M. I. Nasso, nous nous contenterons d'en donner un
résumé succinct.

Il s'agit d'une fillette de 4 ans 1/2 qui s'est tout d'abord
bien développée, première dent à 6 mois, premiers pas
à un an. Dès l'âge de 20 mois, la chute des cheveux
commence ; à 3 ans, calvitie complète, croissance
arrêtée, dépérissement, aspect vieillot et souffreteux,
maigreur, pâleur, peau plissée, tendons saillants sous
la peau, veines épicroaniques très apparentes, absence
de cils et de sourcils, dents mal implantées. Intelligence
conservée.

Etude clinique de la Progeria

I. — Description du malade

Le nanisme sénile de Variot ou Progeria de Gilford donne aux malades un aspect si inattendu que ces sujets ne peuvent passer inaperçus, ils attirent non seulement l'attention du clinicien, mais aussi celle du profane. L'affection dans ses formes typiques est si caractéristique, qu'elle donne à des individus différents une ressemblance frappante, si accentuée que le père de l'un d'eux, à qui l'on montrait la photographie d'un autre, croyait être en présence du portrait de son propre fils. Il est impossible, comme l'ont noté les auteurs, de cacher son étonnement lorsqu'on est mis pour la première fois en présence de ces sujets bizarres et monstrueux. Comment ne pas s'étonner, en effet, lorsque après avoir vu un petit être chétif qui de loin ressemble à un enfant de cinq ans, on s'aperçoit par un examen plus attentif que c'est véritablement la miniature d'un vieillard très âgé qui se trouve devant vous.

Le malade, en effet, âgé d'une quinzaine d'années est amené dans une petite voiture, c'est un nain dont la taille ne dépasse pas 1 m. 10, la voix est flûtée, la poitrine étroite, les épaules tombantes, la musculature

peu développée et les organes génitaux dépourvus de poils sont au stade infantile, toutes choses qui appartiennent à un enfant bien moins âgé ; d'autre part, le sujet est complètement chauve, la face est couverte de rides, la peau bistrée et parcheminée est sillonnée de veines superficielles saillantes, le corps est d'une telle maigreur qu'il fait penser à un écorché, les articulations noueuses et plus ou moins déformées obligent le sujet à une demi-flexion des genoux dans la station verticale et les mouvements ne s'effectuent qu'avec raideur, ce sont bien là les caractères d'un âge très avancé. L'étonnement n'est pas moindre quand on s'aperçoit que ces petits êtres curieux répondent fort bien à toutes vos questions et raisonnent comme des individus de leur âge, car ordinairement la nature refuse l'intelligence à des sujets aussi entachés de monstruosité.

En somme on retrouve chez le même individu ce mélange baroque d'évolution normale, de sénilité accélérée et de retard de développement. On pense en les voyant à des gnomes sortis du monde souterrain ou aux vieilles sorcières des contes de fées.

Si l'on peut prononcer le mot de monstruosité dans les cas décrits par Gilford et Variot, il n'en est pas tout à fait de même en présence de la malade de Carl Rand. Cette dernière, par la persistance de sa chevelure, garde une apparence plus humaine, et si l'on considère son portrait, sans rien qui puisse indiquer la petitesse de son corps, on pense volontiers à une femme de plus de 60 ans alors que l'on est en présence d'une enfant de 15 ans.

La Progeria est bien une maladie rare, car il est impossible qu'avec des caractères si frappants, elle ait

pu échapper si longtemps aux médecins, aux chroniqueurs et aux romanciers.

II. — Symptômatologie par appareils

Peau et annexes. — La peau, ses annexes et le tissu cellulaire sous-cutané sont toujours profondément modifiés.

La peau est ridée et flétrie, d'une minceur surprenante, « like paper tenuity », selon l'expression de Gilford. Elle est, non seulement mince, mais anormalement transparente, ce qui permet de voir les veines sous-cutanées avec une netteté toute particulière. Le système veineux sous-cutané est d'ailleurs très développé, principalement au niveau du crâne, des mains et des pieds.

On retrouve dans tous les cas une hyperpigmentation de la peau plus ou moins étendue. Ce sont tantôt des éphélides au niveau de la face, tantôt des macules brunâtres mal délimitées au niveau du tronc, des mains et de la racine des cuisses. Chez le premier malade de Gilford, la peau bronzée dans son ensemble était comme « aspergée » de petites taches blanchâtres. La peau est sèche bien que la sécrétion sudorale existe.

Dans les cas typiques le système pileux est complètement absent. La calvitie est totale et constitue un des premiers symptômes de la maladie. Les cils, les sourcils, le duvet même du corps font également défaut. Chez le sujet de Rand, si caractéristique dans son ensemble, on note la persistance d'une belle chevelure, les

autres formations pileuses étant absentes comme de règle.

Les ongles des doigts et des orteils sont plus ou moins altérés dans leur forme et leur structure. Ils sont tantôt semi-membraneux, tantôt plus larges que longs, réduits à une courte lame cornée. Dans un cas ils sont déformés par un sillon médian, dans un autre ils n'ont pas de lunule.

L'aspect si caractéristique des sujets atteints de Progeria est dû en grande partie à l'absence à peu près complète du tissu adipeux. Cette notion est confirmée par l'autopsie de Gilford. Ce manque de graisse sous-cutanée explique, pour une part, les saillies osseuses et tendineuses toujours très accentuées.

Les glandes mammaires sont absentes ou à l'état rudimentaire. Les mamelons sont également très atrophiés. Cependant la malade de Carl Rand avait des glandes mammaires un peu plus développées que les autres. Les seins à peine marqués étaient comparables au type sénile.

Système osseux. — L'expression de Gilford « mixed prematured and immatured development » s'applique particulièrement bien au squelette. En effet, suivant les points du squelette que l'on examine, on trouve tantôt les caractéristiques de la première enfance, tantôt celles de la vieillesse avancée.

Le crâne de ces sujets a les caractéristiques de la première enfance dans sa forme et dans sa structure. Il présente, en effet, une disproportion notable avec le massif facial, rappelant la tête du nouveau-né. Ce volume exagéré du crâne avait même amené Gilford à penser à l'hydrocéphalie. Dans les observations 1 et 2,

on trouve chez des adolescents de 14 à 15 ans la persistance des fontanelles, les sutures ne sont pas encore fermées et on peut y déceler la présence d'os wormiens. Dans l'observation 2 on a noté l'existence de petites lacunes le long de la suture sagittale. Les radiographies du crâne ont toujours montré une selle turcique normale, sauf pour l'observation 4. où elle était plutôt petite. Dans la seule autopsie³ qui fut faite l'épaisseur des os du crâne était uniforme, analogue à celle d'un enfant d'un an, sans différenciation entre l'os compact et le diploë.

La disproportion entre le crâne et la face est d'ailleurs due pour une bonne part à l'atrophie de cette dernière et principalement du maxillaire inférieur. Celui-ci est toujours petit, ses deux branches sont rapprochées l'une de l'autre, comme si l'os avait subi une pression transversale. La saillie mentonnière presque absente donne au visage un menton fuyant. Les rebords alvéolaires au contraire sont bien développés. Le maxillaire supérieur est également atrophié ; la voûte palatine étroite est toujours déformée, tantôt aplatie, tantôt présentant en son milieu une gouttière sagittale comme dans l'observation 1. L'articulation temporo-maxillaire présente des mouvements limités.

La dentition est vicieuse dans la plupart des cas. Tout d'abord on note une persistance anormale des dents de lait. Les dents de la première et de la seconde dentition ne paraissent pas modifiées dans leur forme et leur volume ; il n'en est pas de même de leur implantation qui, toujours atypique, présente souvent des désordres considérables tel le cas de Rand où les dents étaient réparties sur trois rangées. Un processus de

carie est fréquemment observé chez ces malades.

Les os longs montrent un curieux mélange de trois stades de développement : les diaphyses sont grêles et délicates comme celles d'un enfant, quelques épiphyses par leur volume appartiennent à l'adolescence et la soudure diaphyso-épiphysaire de tous les os semble montrer que ceux-ci ont atteint l'âge de la mort. En effet, lorsqu'on examine ces malades on est frappé par leurs articulations grosses et noueuses. Cette augmentation de volume est due au développement exagéré des épiphyses, notamment aux coudes et aux genoux où il s'accompagne de limitation des mouvements. Dans l'observation 1 de Gilford les condyles fémoraux étaient si développés à leur partie antérieure qu'on aurait pu penser à une subluxation des os de la jambe en arrière. Les malades de Variot et de Rand présentaient d'autre part un genu recurvatum.

Les os de la ceinture scapulaire sont petits, leurs apophyses sont très saillantes. Dans l'observation 1, la clavicule mesurait 6 cm., longueur correspondant à celle d'un enfant de quinze mois. De ce fait la poitrine était très étroite et les épaules tombantes.

La ceinture pelvienne ne présentait rien de remarquable dans les cas publiés ci-dessus. L'articulation coxo-fémorale était le siège d'une raideur assez accentuée qui, d'après Gilford, était le résultat d'une disproportion entre les surfaces articulaires. La malade de l'observation 3 présentait de plus une luxation congénitale double de la hanche.

Les mains sont trop larges avec des doigts trop courts. Les poignets ont leurs mouvements généralement limités. Le squelette de la main a été bien étudié par

Gilford qui compara une radiographie de la main de son sujet âgé de 15 ans avec celle d'un enfant de 5 ans de même taille. Il fit les remarques suivantes : les épiphyses des phalanges et des métacarpiens étaient grosses, entraînant des articulations noueuses et ossifiées, ainsi que les os du carpe. Les phalanges terminales étaient atrophiées surtout dans leur partie sous-unguéale. La main de son malade qui, par ses dimensions se rapprochait de celle d'un enfant de 3 ans, était arrivée au stade d'ossification qu'on rencontre vers la 20^e année.

Les pieds sont décharnés, dans plusieurs cas on note un pied plat, dans un autre une mobilité toute particulière des os du tarse que l'on peut séparer par le palper. L'état du squelette est analogue à celui des mains.

La colonne vertébrale qui, dans tous les cas, manquait de souplesse présentait dans deux observations une cyphose dorsale.

Système musculaire. — Les muscles des sujets atteints de Progeria sont peu développés, ils ont absolument le type infantile. Néanmoins ils sont assez saillants, ce qui est dû à la minceur de la peau et à l'absence de tissu cellulaire sous-cutané. Parmi les observations reproduites ci-dessus, dans un seul cas (observation 3), la malade possédait une musculature bien développée et était douée d'une force physique étonnante pour sa taille. Chez les autres, au contraire, la force physique est minime et le moindre effort les fatigue. Cette fatigue d'ailleurs n'est pas seulement due à l'inaptitude des muscles à faire un travail quelconque, mais aussi à l'asthénie du système nerveux.

La marche chez ces malades manque de souplesse

par suite de la limitation du jeu des articulations. Cependant les mouvements en général ne sont pas dénués d'une certaine vivacité, tout au moins dans les premières années de l'évolution de la maladie.

Système nerveux. — Le système nerveux, comme il a été dit plus haut, est déficient : ces malades sont des asthéniques incapables d'un effort physique prolongé. Leur sensibilité est bonne, mais ces sujets sont hypersensibles aux températures extrêmes. La reflectivité est souvent anormale, tantôt les reflexes tendineux et cutanés sont abolis, tantôt simplement diminués.

Comme nous l'avons fait déjà remarquer, le psychisme des malades atteints de Progeria est normal. Ils sont intelligents, parfois même au-dessus de la normale ; si leur instruction est souvent rudimentaire, c'est que des tares physiques ne leur ont pas permis de suivre les cours avec les enfants du même âge. Ils se rendent souvent bien compte de la curiosité qu'ils suscitent et certains se fâchent lorsqu'on les traite comme des enfants.

Organes des sens. — Plusieurs de nos malades étaient atteints de troubles de la vue (observations 1 et 2) : Hypermétropie avec astigmatisme. Les yeux étaient gros et légèrement exorbités dans les observations 1 et 3. L'ouverture palpébrale est fréquemment étroite.

L'oreille est formée par des cartilages bien développées mais plus durs que normalement, le lobule est absent dans 2 cas (observation 1 et 3) et, dans ce dernier, le pavillon était très décollé ; dans l'observation 4, on note la présence du tubercule de Darwin. L'acuité

auditive est nettement diminuée chez les deux malades de Gilford; chez le premier, en particulier, il y avait absence presque complète du tympan, qui permettait de voir les osselets, ces derniers paraissaient un peu plus gros par rapport à la cavité de l'oreille moyenne.

Rien à signaler pour le goût et l'odorat. Cependant la langue est souvent lisse et dépourvue de papilles. Le nez est mince et pincé. Dans un cas de Gilford les cartilages étaient anormalement saillants.

Appareil génital. — En général les sujets atteints de Progeria ne subissent pas les transformations de la puberté, cependant dans le sexe masculin on ne peut pas parler d'organes génitaux véritablement atrophiés, ces derniers sont petits comme le reste du corps; dans le sexe féminin l'observation de M. Variot ne mentionne pas l'existence de pertes cataméniales. Il nous faut pourtant mentionner l'existence de pertes séminales chez le premier malade de Gilford, il avait alors 16 ans et l'examen microscopique permit de décéler des spermatozoïdes. Les glandes mammaires sont toujours atrophiées de même que les mamelons qui sont parfois à peine marqués.

Appareil circulatoire. — Le système circulatoire semble assez fréquemment touché par un processus d'athérome. Nous n'avons malheureusement pour vérifier ce fait qu'une autopsie, mais les résultats de celle-ci sont très démonstratifs. En effet, Gilford trouva des plaques d'athérome sur toutes les valvules, sur l'aorte et ses branches; les deux coronaires étaient oblitérées. Ces lésions se traduisaient cliniquement par des souffles

orificiels et la dureté des radiales et des temporales témoignait de la généralisation du processus de sclérose qui s'étendait, non seulement à tout le système artériel, mais aussi au rein, aux capsules surrénales et à la rate. Dans les observations 2 et 4 on retrouve des souffles extracardiaques et une sclérose artérielle plus ou moins prononcée.

L'examen du sang révèle parfois une légère augmentation du nombre des hématies (6 % observation 1, 8 % observation 2), la formule sanguine est normale dans les autres cas.

Appareil respiratoire et digestif. — Les appareils respiratoire et digestif ne sont pas touchés par la maladie. Cependant, dans l'observation 1, le foie était gros, les parois du tube digestif d'une minceur anormale et les éléments lymphoïdes de l'intestin très atrophies.

Glandes endocrines. — Comme nous l'avons vu les capsules surrénales avaient subi une dégénérescence scléreuse dans l'observation 1 où l'on notait également une hypertrophie notable du thymus, cette dernière était peut-être la cause des accès de dyspnée et de cyanose dont fait mention l'observation 2. Il est difficile d'avoir une idée exacte de l'état des glandes endocrines puisqu'elles ne furent examinées post mortem qu'une seule fois d'une façon incomplète, l'examen histologique n'ayant pas été fait. Cependant il nous est permis de croire que l'hypophyse est normale quant à son volume, d'après les radiographies de la base du crâne qui accompagnent toutes les observations.

Maintenant que nous avons étudié les principaux symptômes de la Progeria, voyons rapidement comment la maladie évolue dans son ensemble.

III. — Évolution

La Progeria est une affection de la première enfance, elle débute assez insidieusement chez des enfants en apparence normaux dans les mois qui suivent le sevrage. La chute des cheveux et l'amaigrissement sont les signes révélateurs de la maladie. A partir de ce moment la croissance qui, jusqu'alors s'effectuait normalement, se ralentit d'une façon singulière. Il n'y a pas de rémission dans la marche de la maladie et peu à peu les sujets prennent l'aspect si caractéristique que nous avons esquissé dans le chapitre précédent. Ils meurent dans l'adolescence à la façon des gens âgés dont ils présentent d'ailleurs tous les caractères.

Nous n'avons pas eu la prétention dans ce chapitre de décrire les symptômes de la Progeria d'une façon définitive, mais nous avons cherché à faire une synthèse des cas publiés jusqu'à ce jour.

IV. Formes cliniques

Les observations que nous avons reproduites ci-dessus sont tout à fait superposables, il n'existait que peu de différence entre elles et, si la malade de Rand s'éloigne un peu du type pur représenté par les cas de

Gilford et de Variot, les principales caractéristiques existent chez elle. D'une façon générale, en pathologie, la nature est peu coutumière de donner les maladies dans leur forme pure et c'est justement une des difficultés de la médecine, que de reconnaître et de diagnostiquer une même affection chez des malades qui semblent très différents au premier abord. Pour le malade de M. Apert le diagnostic n'était pas évident et il fallait, pour déceler chez lui une parenté avec la Progeria, l'œil exercé d'un clinicien averti. Comme nous pouvons le voir dans l'observation reproduite ci-dessous et par la photographie, ce sujet ne ressemble pas beaucoup aux cas déjà publiés, cependant par son apparence extérieure, son maintien, il avait un air de famille avec la petite malade de Variot que notre maître avait été à même de voir en 1910, lorsqu'elle fut présentée à la Société de pédiatrie.

Nous allons maintenant donner l'observation de ce malade que notre maître M. Apert a eu la bienveillance de nous communiquer. Nous y joindrons un cas que Gilford considérait comme atypique.

OBSERVATION V

Le sujet, âgé de 13 ans, est un nain puisqu'il a la taille et le poids d'un enfant de 7 ans. Il mesure en effet 1 m. 175 et pèse 19 kgr. Mais, en outre, il présente dans sa morphologie générale, dans son squelette, dans sa dentition, et sur sa peau un certain nombre de particularités remarquables.

Dès la naissance l'enfant a été anormal. Il est né à 7 mois d'une mère âgée de trente ans, normale et bien portante, et d'un père tuberculeux et bizarre de caractère que la mère a dû quitter avant la naissance de

l'enfant et dont on est sans nouvelles. Pas d'autres enfants. La grossesse a été normale et l'accouchement

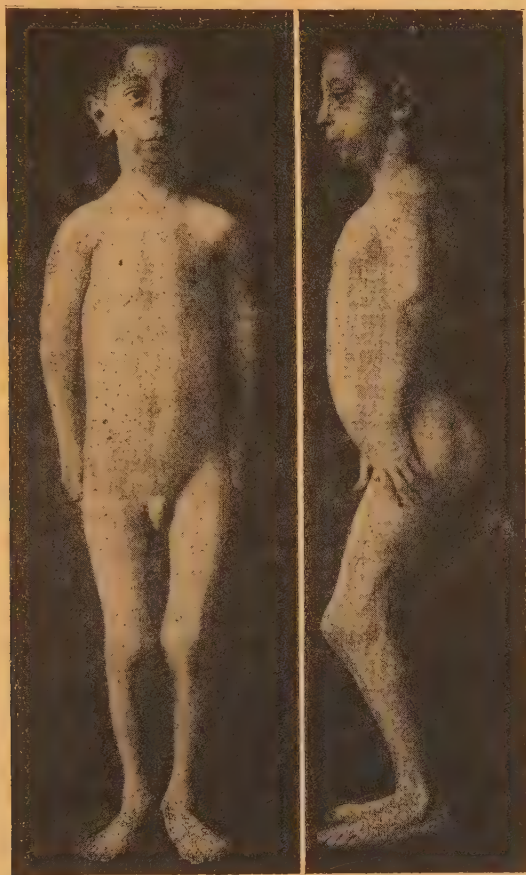


FIG. 4 et 5. — Sujet d'APERT et P. ROBIN, 13 ans, 1 m. 175, 19 kgr.

Face peu développée, mâchoire inférieure très rétrécie, retard considérable du développement corporel et sexuel, nouures articulaires, pieds plats. La calvitie et l'émaciation font de l'enfant.

facile. L'enfant est né tout petit, la figure toute ridée, les membres repliés et ne pouvant être étendus complète-

ment. Il a été élevé au biberon. Il a néanmoins survécu et a grandi lentement, mais sans maladie. L'intelligence a toujours été normale ; si actuellement l'enfant ne suit pas les classes de son âge, c'est à cause de son état physique et nullement du fait d'un retard intellectuel.

Crâne. — Le crâne est haut et aplati à la partie postérieure : la particularité la plus remarquable est l'état membraneux de la partie postérieure du crâne ; l'écaille de l'occipital est remplacée dans toute sa partie verticale par une membrane parsemée d'os wormiens. Cette lacune mesure 5 cm. en hauteur sur la ligne médiane et autant en largeur. Sur la radiographie de profil du crâne, elle se détache en blanc, et les os wormiens doivent être très minces car ils n'apparaissent sur ce fond blanc que comme des ombres très légères ; l'un d'eux, médian, et par suite se présentant de profil, est presque linéaire. Dans la partie inférieure de l'écaille de l'occipital (fosse cérébelleuse), l'os existe, mais la radiographie montre qu'il est divisé par plusieurs sutures anormales obliques d'avant en arrière et de haut en bas.

Les autres os du crâne semblent normaux. Toutefois la suture coronale est encore large de plusieurs millimètres à la partie supérieure, les sillons de l'artère méningée moyenne sont très visibles, il existe sur le frontal quelques dépressions digitiformes ; la base du crâne est normale, la selle turcique bien visible et bien conformée. Le crâne est recouvert d'une belle chevelure noire bien fournie et d'implantation normale.

Face. — La face se rétrécit de haut en bas, le nez est mince, la mâchoire inférieure est en retrait, il y a un double menton. Les yeux sont en exophtalmie. Au niveau du nez et des oreilles la peau adhère au cartilage sous-jacent ; le cartilage est parsemé de petites éleveures irrégulières qui soulèvent la peau et y adhèrent, ce qui donne un aspect et une consistance de peau scléro-

dermique ; au niveau de ces adhérences la peau distendue est anémiée et blanche. Cela lui donne une apparence bigarrée qui est accentuée par la présence de très nombreuses taches pigmentaires, couleur café au lait, abondantes sur la peau des paupières, du nez, des joues et des oreilles.

La *dentition* est tout à fait vicieuse. Les bords alvéolaires sont rapprochés l'un de l'autre comme s'ils avaient subi une double pression latérale. A la mâchoire supérieure, ils sont assez proches pour que l'écart qui les sépare soit réduit à une fente qui pourrait, à un examen sommaire, être prise pour une gueule-de-loup. Les incisives supérieures sont placées irrégulièrement les unes derrière les autres. A la mâchoire inférieure les bords alvéolaires sont soudés en avant dans la région répondant aux incisives. Les deux canines poussent presque horizontalement inclinées en dedans. Elles se touchent par leur pointe et forment ainsi un pont sous lequel les quatre incisives sont groupées. Il y a en outre à gauche des chicots qui semblent des racines persistantes de dents de lait, incisives ou canines. Prises individuellement, les dents sont normalement conformées et l'émail n'est pas altéré. Les dents de 12 ans sont encore incluses dans le maxillaire et les dents de 6 ans ne sont qu'incomplètement sorties.

Les glandes sublinguales, volumineuses et rapprochées l'une de l'autre par la déformation de la mâchoire inférieure, font une forte saillie sous la langue. Les glandes sous-maxillaires et parotides sont également fortement développées. On sent en outre par la palpation de la région sous-hyoïdienne de gros ganglions sous-maxillaires et angulo-maxillaires.

La peau du *cou* est fine et parsemée de taches pigmentaires couleur café au lait.

Le *thorax* est déformé, les clavicules fortement recourbées en S, le sternum saillant en avant avec tuméfaction des soudures condro-sternales. Grandes et abondantes taches pigmentaires sur le thorax.

Les *humérus* sont très raccourcis. Les radiographies montrent que le raccourcissement est dû, de chaque côté, à une fracture de la diaphyse au niveau de la jonction du quart supérieur avec les trois-quarts inférieurs ; le trait de fracture est, des deux côtés, oblique de haut en bas et de dedans en dehors ; les fractures se sont vicieusement consolidées à angle d'environ 125°, d'où le raccourcissement. L'éphyse supérieure de l'humérus est déjà soudée.

Au coude l'extension complète est impossible. La radiographie montre le point épiphysaire du condyle très développé, celui de la trochlée non visible, cela est normal à cet âge, de même pour l'extrémité supérieure du cubitus ; l'éphyse proximale du radius est non soudée, discoïde, bien distincte, tout cela est normal.

Les avant-bras et les poignets, les mains sont bien conformés, tant extérieurement que sur les radiographies ; les épiphyses inférieures des os de l'avant-bras, des métacarpiens et des phalanges sont normales ; seules les extrémités des doigts présentent une déformation très particulière. La dernière phalange est très élargie et très raccourcie ; ce n'est pas la déformation en extrémité de baguette de tambour qui se voit dans la déformation hippocratique ; c'est tout autre chose ; l'ongle n'est pas en verre de montre comme dans cette maladie, il est plan et beaucoup plus large que long. Sur les radiographies les phalanges terminales sont raccourcies : ce raccourcissement porte uniquement sur la diaphyse, l'épiphysse est normale. Aux deux pouces, cette disposition est encore plus accentuée qu'aux autres doigts ; l'épiphysse est normale, la diaphyse est réduite à une mince lamelle osseuse recouvrant la face distale de l'épiphysse.

Aux membres inférieurs les mouvements des hanches sont très limités. Les radiographies montrent de chaque côté une extrémité supérieure du fémur épaisse, ramenée sur elle-même, le col est à peine indiqué, la tête et les trochanters forment une seule masse. Cette conforma-

tion est-elle le résultat d'anciennes fractures, il est impossible de le dire ; on ne voit sur la radiographie



FIG. 6. — Radiographie de la tête : sujet d'APERT et ROBIN.

Crâne volumineux contrastant avec le peu de développement du massif facial et du maxillaire inférieur ; irrégularité de situation des dents ; les os du nez sont si minces qu'ils n'apparaissent pas sur la radiographie ; béance de la suture coronale ; vaste lacune membraneuse au niveau de la fontanelle postérieure, parsemée de minces lamelles osseuses dont une, placée de champ, apparaît comme une ligne noire sur la radiographie. (Un appareil d'orthopédie dentaire, placé par M. Robin sur la mâchoire supérieure, apparaît en noir foncé sur la radiographie.)

rien permettant de l'affirmer. Seul, le point d'ossification du petit trochanter n'est pas encore soudé, le

reste de la tête de l'os forme une seule masse osseuse où ne se voit plus de cartilage d'ossification. Les genoux restent en position debout à demi fléchis ; mais en position couchée l'extension presque complète est possible et limitée seulement par un peu de rétraction tendineuse ; la radiographie montre des genoux bien conformés et leurs épiphyses encore bien distinctes. La limitation de leurs mouvements paraît donc secondaire. C'est la demi-enkylose des hanches qui force le sujet à garder les genoux mi-fléchis pour pouvoir redresser verticalement le tronc en position debout. Les jambes sont bien conformées. La voûte du pied est complètement affaissée, les pieds sont longs et absolument plats, à tel point que, sur la radiographie, la concavité de la voûte plantaire est transformée en convexité. Les orteils ont tendance à une déformation des ongles et des dernières phalanges semblable à celle des ongles et des phalanges terminales des doigts.

Sur les mains, les poignets, les coudes, les talons, les fesses, on constate des troubles cutanés curieux. Il y a des proliférations épidermiques limitées, les unes d'apparence verruqueuse, d'autres d'apparence croûteuses, certaines infiltrées d'une poussière blanchâtre, d'apparence calcaire. La nature calcaire de certaines de ces proliférations est confirmée par ce fait qu'elles apparaissent sur les radiographies comme de petites tâches sombres à la limite de l'ombre des parties molles. Nous avons suivi l'évolution de quelques-unes de ces productions. C'est d'abord un petit épaississement épithélial, qui met plusieurs mois à former une croûte qui s'infiltré de substance poussiéreuse blanchâtre ou grise, qui tombe ensuite laissant une petite cicatrice blanchâtre dépigmentée. La confluence de plusieurs de ces petites plaques blanches forme une petite zone sclérodermique. Les petites plaques blanches du nez et des oreilles semblent relever d'un même processus.

L'examen viscéral tant clinique que radioscopique ne montre rien d'anormal. En particulier il n'y a pas

d'ombre thymique perceptible. Les testicules sont en place. La santé générale est bonne. L'enfant est plutôt maigre, mais sans que la graisse ait complètement fondu. (Poids : 19 kgr 100.)

L'intelligence est normale. L'enfant suit très irrégulièrement l'école et seulement depuis peu, cependant il a appris à lire (lecture syllabique) il commence à écrire et à compter. Il est vif et enjoué.

OBSERVATION VI

La malade était une femme d'aspect très bizarre. Les parents étaient de taille normale, cependant elle eut un frère qui lui ressemblait beaucoup, quant à la taille et à l'aspect général, il mourut à 41 ans d'obstruction intestinale, ayant déjà des cheveux blancs et l'aspect sénile.

Elle avait 1 m. 24 de haut, pas de déformations apparentes, mais très maigre, de sorte que les veines et les tendons étaient très apparents. La peau sèche, ridée et ratatinée, était dépourvue de poils. Les cheveux, les poils du pubis et de l'aisselle étaient presque blancs et assez rares pour permettre de voir partout la peau. Les ongles étaient membraneux et déformés. Les muscles étaient peu développés et les articulations saillantes, soit par augmentation osseuse, soit par diminution des tissus mous, ce qui ne fut pas vérifié. La saillie des cartilages du nez n'avait rien de remarquable, mais les lobules des oreilles étaient presque absents. Les yeux étaient gros, en exophtalmie légère. L'intelligence était bonne. Pas d'apparence de maladie dans un organe quelconque. Le cœur et les urines ne furent pas examinés spécialement. Pas de stigmates de syphilis ou de rachitisme. Bien que n'étant pas malade, elle était trop frêle et trop faible pour faire un travail prolongé. Mais vers la fin de sa vie, son aspect sénile était si caractéristique que son entourage la fit photographier;

malheureusement le photographe retoucha le portrait et fit disparaître toutes traces de rides sur la figure et les saillies veineuses et tendineuses sur les mains. Ce portrait fut fait à l'âge de 41 ans, 2 ans avant sa mort. Elle était devenue peu à peu plus faible, plus enfantine, et, finalement, mourut brusquement à la manière des gens âgés.

Par la persistance de la chevelure et d'une certaine quantité de tissu adipeux le malade de l'observation 5 ne réalise pas au complet les symptômes apparents de la Progeria, en particulier son apparence de vieillard n'est pas très accentuée. D'autres symptômes au contraire sont très marqués. C'est surtout l'état de squelette qui le rapproche des cas publiés jusqu'ici. L'énorme lacune postérieure de la calotte crânienne montrée par la radiographie est beaucoup plus importante que les lacunes qui ont été décrites jusqu'ici.

La face est rétrécie de haut en bas, témoin d'une atrophie du massif facial, le maxillaire inférieur est petit, ses branches sont si rapprochées qu'elles se soudent dans leur portion incisive. Au maxillaire supérieur l'écart entre les bords alvéolaires est réduit à une simple fente qu'on aurait pu prendre pour une gueule-de-loup, à un examen superficiel.

Les épiphyses fémorales supérieures sont très déformées, elles forment une masse dans laquelle on ne peut plus distinguer le col anatomique. On peut supposer que le sujet de Rand présentait des lésions analogues qui avaient fait porter le diagnostic de luxation congénitale double de la hanche. La double fracture de l'humérus consolidée d'une manière vicieuse paraît avoir une origine accidentelle, mais la symétrie dénote

une fragilité osseuse toute spéciale. Les articulations sont saillantes, au cou et au genou les mouvements sont limités et dans la station debout le malade présente bien cette attitude si caractéristique de demi-flexion des membres inférieurs que l'on retrouve dans tous les cas typiques de Progeria. Les phalanges terminales de certains doigts ont un aspect discoïde très marqué. Les ongles sont très courts et beaucoup plus larges que longs. On retrouve les mêmes déformations aux orteils. Les pieds sont longs et absolument plats. L'un des caractères importants de la Progeria, la soudure précoce des épiphyses, se retrouve chez notre malade, notamment à l'extrémité supérieure de l'humérus et du fémur. La taille du sujet est bien au-dessous de la normale, en effet il mesure 1 m. 17, à l'âge de 13 ans.

La dentition très vicieuse échappe à toute description, les incisives se répartissent irrégulièrement sur plusieurs rangées et les canines inférieures poussent horizontalement. Individuellement les dents ne sont pas déformées, l'émail n'est pas altéré. Il y a une tendance marquée à la carie.

Notre malade présente des altérations cutanées tout à fait particulières, il existe une prolifération verruqueuse avec infiltration calcaire assez accentuée pour se révéler par des taches sombres à la radiographie, de plus on trouve sur presque tout le corps des taches pigmentaires, café au lait.

D'autres caractères de la Progeria, moins importants, se retrouvent chez notre sujet : la conservation de l'intelligence et une exophtalmie légère.

En somme notre malade, par les altérations de son squelette, par sa taille, sa dentition et l'état de sa peau

ressemble d'une façon indiscutable aux cas déjà publiés. Nous ferons même remarquer, avec notre maître, le D^r Apert, que certains symptômes étant plus accentués que dans les cas typiques, on ne doit pas considérer ce malade comme un cas de Progeria fruste mais comme une véritable forme clinique.

Au contraire le sujet de l'observation 6 doit être considéré comme une forme fruste. Cette dernière observation ne mentionne pas l'époque du début de la maladie ; ce qui la différencie surtout des cas précédents c'est l'âge auquel est morte cette malade.

C'était une naine ayant une peau ridée, son système pileux était très peu développé, les ongles étaient déformés et membraneux, le tissu cellulaire sous-cutané en partie disparu, les articulations étaient saillantes, les lobules des oreilles presque absents, sa force physique diminuée, enfin l'intelligence était normale. Par conséquent, si les signes de nanisme sénile sont parfois peu accentués, ils n'en sont pas moins tous présents ; Gilford a donc eu raison de considérer ce sujet comme un cas de Progeria atténué.

V. — Diagnostic

Dans ses formes pures, la Progeria présente un aspect clinique si caractéristique que le diagnostic s'impose ; dans les formes atypiques certains caractères du squelette, de la peau, de la dentition sont assez accentués pour faire porter le diagnostic de Progeria.

Le nanisme sénile, comme son nom l'indique, est un mélange de nanisme et de sénilité précoce ; de plus

certaines caractères le rapprochent de l'infantilisme. Le diagnostic différentiel consistera à séparer la Progeria des autres troubles du développement général qui ont été individualisés : nanismes, infantilismes, sénilismes.

Parmi les *nanismes*, c'est le *nanisme vrai* ou *ateleiosis* de Gilford qui, au point de vue morphologique, se rapproche le plus de nos malades. L'atéléiosique garde, dans son corps de nain, toutes les proportions de l'individu normal, c'est une « véritable réduction à l'échelle ». Il a une tête assez grosse contrastant avec un massif facial peu développé, sa musculature est faible, son intelligence normale ; enfin les atéléiosiques meurent relativement jeunes. Mais le nanisme vrai se distingue de la Progeria par la persistance des caractères de l'enfance, les cartilages inter-diaphysoépiphysaires ne se soudent pas, enfin les cheveux et les ongles sont normaux. La *microsomie essentielle hérédofamiliale*, qui est une variété du nanisme vrai, se rapproche encore plus de la maladie que nous étudions, le caractère héréditaire étant mis à part, en effet, dans cette affection, on note une disparition précoce des cartilages de conjugaison.

Tandis que les atéléiosiques et les sujets atteints de Progeria naissent normalement constitués, l'*achondroplasie* est une malformation congénitale. Les achondroplases ont la conservation de l'intelligence, mais ils diffèrent de nos malades par le développement normal de leur système pileux et la disproportion si typique entre le tronc et les membres, de plus, ils ont une puberté normale et peuvent vivre jusqu'à un âge avancé.

Les malades de Gilford, qui avaient des lésions car-

diaques, ne rappellent en rien le tableau du *nanisme mitral*.

Le *nanisme myxœdémateux* ou *dysthyroïdien*, si l'on met à part le faible développement du système pileux, s'oppose au nanisme sénile par la bouffissure des téguments, le retard de l'ossification et le manque d'intelligence, pouvant aller jusqu'à l'idiotie.

L'*infantilisme* est la persistance de caractères appartenant à l'enfance chez des sujets ayant atteint ou dépassé l'âge de la puberté. Le retard et le développement incomplet de la deuxième dentition, la voix infantile, l'absence de maturité des glandes génitales et d'apparition des caractères sexuels secondaires, qui sont rencontrés chez nos malades, sont donc des signes d'infantilisme. Empressons-nous de dire que ces symptômes passent au second plan dans le tableau de la Progeria, où la sénilité au contraire prédomine. Si le *myxœdémateux infantile*, type *Brissaud*, possède un système pileux peu développé, présente un retard de la deuxième dentition; si l'on rencontre de la maigreur, de la chute des poils, de l'hypotrophie génitale, du chétivisme en un mot, dans le type *Lorain*, ces types n'ont qu'une analogie lointaine avec nos malades. Enfin il ne faut pas oublier qu'un infantile n'est pas un nain.

Le *sénilisme*, étudié sous le nom de *gérodermie génito-dystrophique*, est en relation également avec un défaut de développement des organes génitaux. Les sujets présentant ce syndrome ont un faciès tout à fait spécial : il évoque immédiatement l'épithète de vieillot ; le tégument de la face, en effet, est flasque et ridé comme chez le vieillard, il est brunâtre et le plus souvent dépourvu de poils. Le caractère sénile de la peau se retrouve au

niveau du tronc et des membres. Aux aisselles, au pubis, les poils sont rares ou absents. Il existe souvent une cyphose cervico-dorsale. L'abdomen a tendance à la procidence. Les organes génitaux sont tout à fait rudimentaires. Tous caractères que l'on retrouve à un degré plus au moins accentué dans la Progeria. De plus le sénilisme donne à des individus différents une telle ressemblance qu'il existe entre eux un véritable air de famille. Les deux affections s'opposent par la persistance des cheveux qui, cependant, blanchissent de bonne heure, mais surtout par la tendance au gigantisme des sujets atteints de sénilisme.

En somme, si l'on rencontre des caractères communs entre le nanisme sénile et les autres troubles du développement général, il existe de grandes divergences, et l'on doit considérer la Progeria comme une maladie indépendante de ces troubles.

VI. — Étiologie

Ce chapitre sera peu chargé, tout d'abord en raison du petit nombre de cas publiés jusqu'à ce jour et, de plus, les antécédents des malades n'ont rien de caractéristique.

Les parents sont bien portants, pas d'hérédité syphilitique. Seul le malade du Dr Apert avait un père tuberculeux et d'humeur bizarre. Pendant la grossesse de la mère, on note simplement, dans l'observation 4 (Rand), deux vives émotions (incendie de l'habitation et grave querelle conjugale). On ne trouve rien de semblable dans les autres cas.

La Progeria ne semble pas avoir de prédilection pour une race déterminée, les cas observés appartiennent à diverses nationalités : anglaise, française, italienne et juive-polonaise.

Deux des malades sont nés avant terme : observation 3, 8 mois ; observation 5, 7 mois ; les autres sont nés à terme. Dans les antécédents collatéraux, rien à signaler, les sujets font souvent partie d'une famille nombreuse dont les autres membres sont en général bien développés. Il est cependant intéressant de noter dans l'observation 6 que le frère de la malade semblait avoir présenté les mêmes symptômes. Comme nous l'avons déjà vu, les enfants sont bien constitués à leur naissance ; jusqu'au début de la maladie, qui apparaît vers la deuxième année, ils ne présentent aucune affection spéciale, de sorte que la Progeria débute insidieusement sans cause apparente.

VII. — Pathogénie

Les différents auteurs qui se sont occupés de la Progeria ont recherché la cause de la maladie dans une perturbation du fonctionnement des glandes à sécrétion interne. En effet, nous sommes bien en présence d'un trouble du développement, ou plutôt de plusieurs troubles qui donnent ce mélange si curieux de vieillesse prématurée et de développement retardé. Il est démontré que le développement normal de notre corps est régi pour une grande part et peut-être de façon exclusive par plusieurs glandes endocrines. Un fait intéressant est en faveur de cette origine : la maladie débute toujours

après le sevrage, comme dans le myxœdème ; et, de ce fait, à l'époque où l'organisme est privé des sécrétions internes maternelles, qui lui étaient fournies par le lait, il doit se contenter de celles qui sont élaborées dans son organisme.

Si l'origine endocrinienne de la maladie semble bien établie, il est plus difficile de déterminer la glande ayant une influence prépondérante dans la Progeria.

Pour Hutchinson, qui le premier étudia la maladie, il faudrait incriminer l'*hypophyse*. Ayant trouvé une atrophie de la portion glandulaire de la pituitaire chez un nain, à l'autopsie, il avait pensé y placer le centre de la croissance. Gilford le suivit dans cette voie, il avait même proposé le nom de *micromégalie*, pensant que les altérations de l'hypophyse (cause reconnue de l'acromégalie) seraient susceptibles de provoquer à la fois dans un organisme un arrêt de développement en certains points et une accélération dans d'autres. Dans l'autopsie qui fut faite par Gilford, la pituitaire était microscopiquement normale, d'autre part les radiographies de la base du crâne ont montré des selles turciques normales dans les autres observations. Rand avait trouvé une selle turcique parfaitement normale comme forme et contours mais étroite ; s'agirait-il d'une agénésie de la glande ? Cette hypothèse n'est pas confirmée par la pathologie expérimentale. En effet, l'ablation du lobe antérieur de la glande chez l'animal provoque les troubles suivants : ralentissement de l'ossification, obésité et glycosurie. Ces symptômes ne cadrent pas avec la Progeria, et en particulier les deux premiers sont absolument contraires.

La *glande pinéale* ne fut jamais mise en cause jusqu'à

présent. L'un des symptômes importants de la Progeria, la soudure précoce des épiphyses, se rencontre à un degré très marqué dans les tumeurs de cette glande ; c'est d'ailleurs le seul point commun entre les deux affections, car ces tumeurs s'accompagnent de signes d'hypertension crânienne et la croissance des malades est très rapide pendant quelques années. Par ses altérations la *glande thyroïde* a été considérée comme une cause presque unique des troubles du développement, en particulier des infantilismes et de certains nanismes. Un élément en faveur de la participation de la thyroïde dans la Progeria, c'est que les troubles débutent comme dans les dysthyroïdies avec la fin de l'allaitement. L'hypothyroïdie provoque un ralentissement de la croissance pouvant aller jusqu'au nanisme, le système pileux est mal développé, la peau est sèche et ridée. Mais nous avons vu les différences importantes qui séparent le nanisme sénile du nanisme myxœdémateux, en particulier la persistance des cartilages diaphyso-épiphysaires, l'état du tissu cellulaire sous-cutané et l'idiotie plus ou moins marquée chez ces sujets. Sans nier toute participation du corps thyroïde à la pathogénie de la Progeria, il est impossible de le mettre seul en cause.

Le malade de l'observation 1 présentait une hypertrophie notable du *thymus*, qui fut mise en évidence par l'autopsie ; dans l'observation 2, le malade avait des troubles respiratoires et des accès de cyanose, que l'on retrouve dans les hypertrophies thymiques, sa mort subite semble identique à celle des porteurs de gros thymus, si bien décrite par le professeur Marfan.

Si les troubles de compression provoqués par l'hyper-

plasis thymique sont bien connus, il n'en est pas de même de l'action produite sur l'organisme par les perturbations de sa sécrétion interne. D'ailleurs l'hypertrophie du thymus n'a été constatée qu'une fois chez nos malades, et soupçonnée seulement une autre fois, il est donc difficile de lui attacher une grosse importance.

Dans la Progeria, la puberté ne s'ébauche pas, les *glandes génitales* pourtant ne semblent pas trop atrophiées. Cette atrophie a-t-elle une importance dans l'étude actuelle ? Le fait que les testicules et les ovaires sont quiescents pendant toute l'enfance semble établi, il est donc difficile de leur attribuer un rôle dans les troubles du développement, qui surviennent à cette époque de la vie. D'autre part, les glandes sexuelles, qui ont sous leur dépendance les différences physiques des deux sexes, sont, pour beaucoup, dans les modifications morphologiques et fonctionnelles qui surviennent tout le long du décours de l'existence, et font que l'enfant devient adolescent, adulte, puis vieillard. C'est pourquoi on ne peut nier toute participation des glandes génitales dans l'apparition prématurée des caractères séniles, comme cela se rencontre dans la gerodermie genito-dystrophique et en particulier dans la Progeria.

Il nous reste à examiner l'hypothèse d'une origine surrénale de la Progeria. Notre maître, le Dr Apert, dans les discussions qui avaient suivi la présentation de la malade de Variot à la Société de Pédiatrie, avait remarqué le contraste qui existe entre l'Hirsutisme et la Progeria.

D'une part on constate une hypertrichose marquée, une surabondance de tissu adipeux, d'autre part les

caractères inverses. L'hirsutisme étant le plus souvent du à de l'hyperépinéphrie, notre maître avait pensé que l'hypoépinéphrie pouvait être en partie la cause de certains désordres de la Progeria. D'autant plus que certaines autopsies de malades ayant présenté un amaigrissement rapide avec chute des cheveux et des poils, ont montré une hypoplasie marquée des capsules surrénales. Dans l'autopsie du malade de Gilford, les capsules surrénales étaient plissées et avaient subi partiellement une transformation fibreuse, comme on la rencontre chez le vieillard.

Un symptôme important, l'athérome artériel, qui existe chez plusieurs malades, surtout marqué dans l'observation 1, a été attribué par M. Josué à une hyperplasie surrénale. Enfin la pigmentation cutanée et l'asthénie rencontrée chez la plupart des sujets relèvent plutôt d'une insuffisance surrénale.

Somme toute, la Progeria présente à la fois des signes d'hypoépinéphrie, d'autres d'hyperfonctionnement surrénal, enfin certains n'ont aucun rapport avec les lésions de cette glande.

Les travaux de ces dernières années ont montré qu'il existe une étroite synergie glandulaire, que les glandes forment un système tellement lié et coordonné que la lésion de l'une d'elles retentit sur les autres. Comme en l'état actuel de nos connaissances, il est impossible d'attribuer à une seule de ces glandes les symptômes présentés par la Progeria et que d'autre part la maladie semble bien avoir une origine endocrinienne, nous concluons donc provisoirement que nous sommes en présence d'un syndrome pluriglandulaire.

VIII. — Traitement

L'étiologie et la pathogénie ne nous permettent pas de préciser les causes exactes de la maladie et par conséquent le traitement ne peut pas être établi sur une base solide. Carl Rand, qui avait essayé l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse, ne remarqua aucune amélioration chez sa malade. Les autres auteurs n'ont pas mentionné dans leurs observations l'essai d'un traitement. Notre maître, le D^r Apert, a donné à notre malade de l'extrait hypophysaire sans succès, actuellement il essaie l'extrait orchitique. Tout au moins, il nous semble logique de conseiller l'institution du traitement endocrinien dès le début de la maladie, au moment où les désordres ne sont qu'ébauchés, car les extraits glandulaires peuvent difficilement faire regresser des troubles tels qu'en présentent nos malades à la période d'état.

Conclusions

1° La Progeria de Gilford ou nanisme sénile de Variot est une entité morbide bien définie.

2° Les symptômes les plus caractéristiques et les plus constants sont :

a) *L'état du squelette.*

Taille du sujet.

Contraste frappant entre le retard d'ossification du crâne et la soudure précoce des épiphyses.

Disproportion entre les épiphyses et les diaphyses.

Disproportion entre le crâne et le massif facial.

Déformation de la voûte palatine et atrophie des phalanges terminales.

b) *L'état de la peau et de ses annexes.*

Aspect sénile, ridé et parcheminé de la peau.

Absence plus ou moins complète de cheveux et de poils.

Disparition du tissu cellulaire sous-cutané.

(Les signes précédents donnent au malade l'aspect d'un vieillard.)

Présence constante de taches pigmentaires.

Déformation des ongles.

c) *L'état de la dentition.*

Implantation vicieuse des dents.

Retard de la seconde dentition.

d) *La limitation des mouvements.*

L'attitude spéciale des membres inférieurs dans la station debout.

e) *Le développement normal de l'intelligence.*

3° Il existe des formes cliniques avec conservation de la chevelure, et d'une partie du tissu cellulaire sous-cutané.

4° L'étiologie et la pathogénie sont loin d'être complètement élucidées. Cependant il existe de fortes présomptions en faveur d'une origine endocrinienne de la maladie.

5° Le traitement et la prophylaxie sont encore à l'étude.

6° En somme, ce sont le manque d'observations et surtout l'absence de recherches anatomo-pathologiques qui laissent dans l'ombre la pathogénie de la Progeria et par conséquent rendent impossible l'institution d'un traitement véritablement rationnel.

BIBLIOGRAPHIE

- APERT. — *Bulletin de la Société de Pédiatrie*. Décembre 1910.
— Maladie des enfants, p. 363.
— Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée. Sympathique et Glandes endocrines, p. 72.
— Nouveau traité de médecine. Fasc. VIII. Troubles des glandes génitales.
- APERT et ROBIN. — La Progeria, ses variétés cliniques. *Presse Médicale*, 6 avril 1927.
- GILFORD — The Progeria, a form of senility. *The Practitioner*. Vol. LXXIII, 1904, p. 188.
- NASSO. — *La Pediatria*, 15 novembre 1925.
- PAGNIEZ. — *Nouveau Traité de Médecine*. Fasc. VIII. Troubles du développement.
- MARFAN. — *Clinique des maladies de la première enfance*. Mort thymique, page 375.
- NOBÉCOURT. — *Précis de Médecine des enfants*, page 711.
- RAND. — A case of supposed Progeria. *Boston medical and surgical Journal*, 1914, t. CLXXI, page 107.
- VARIOT. — *Clinique infantile*, décembre 1910.
— *Maladies des enfants*, page 1021.
- VARIOT et PIRONNEAU. — *Bulletin de la Société de Pédiatrie*, juin 1910, p. 307.
-

Vu : Le Doyen, M. ROGER.

Le Président de thèse,
MARFAN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

Imp. J. Téqui, 3 bis, rue de la Sablière, Paris. — 983-5-1927.
